

THESES
présentées à
LA FACULTE DES SCIENCES DE PARIS
pour l'obtention du titre
de DOCTEUR de l'UNIVERSITE
de PARIS
(mention Sciences)

par M. me. Elisabeth PIDOUX - DUVERNAY

Sujet de la 1ère Thèse ETUDE DE LA VASOMOTRICITE CHEZ LE RAT
NORMAL ET HYPERTENDU : APPLICATION D'UNE TECHNIQUE DE PERFUSION
DE LITS VASCULAIRES ISOLÉS.

Sujet de la 2è Thèse _____

PROPOSE PAR LA FACULTE.

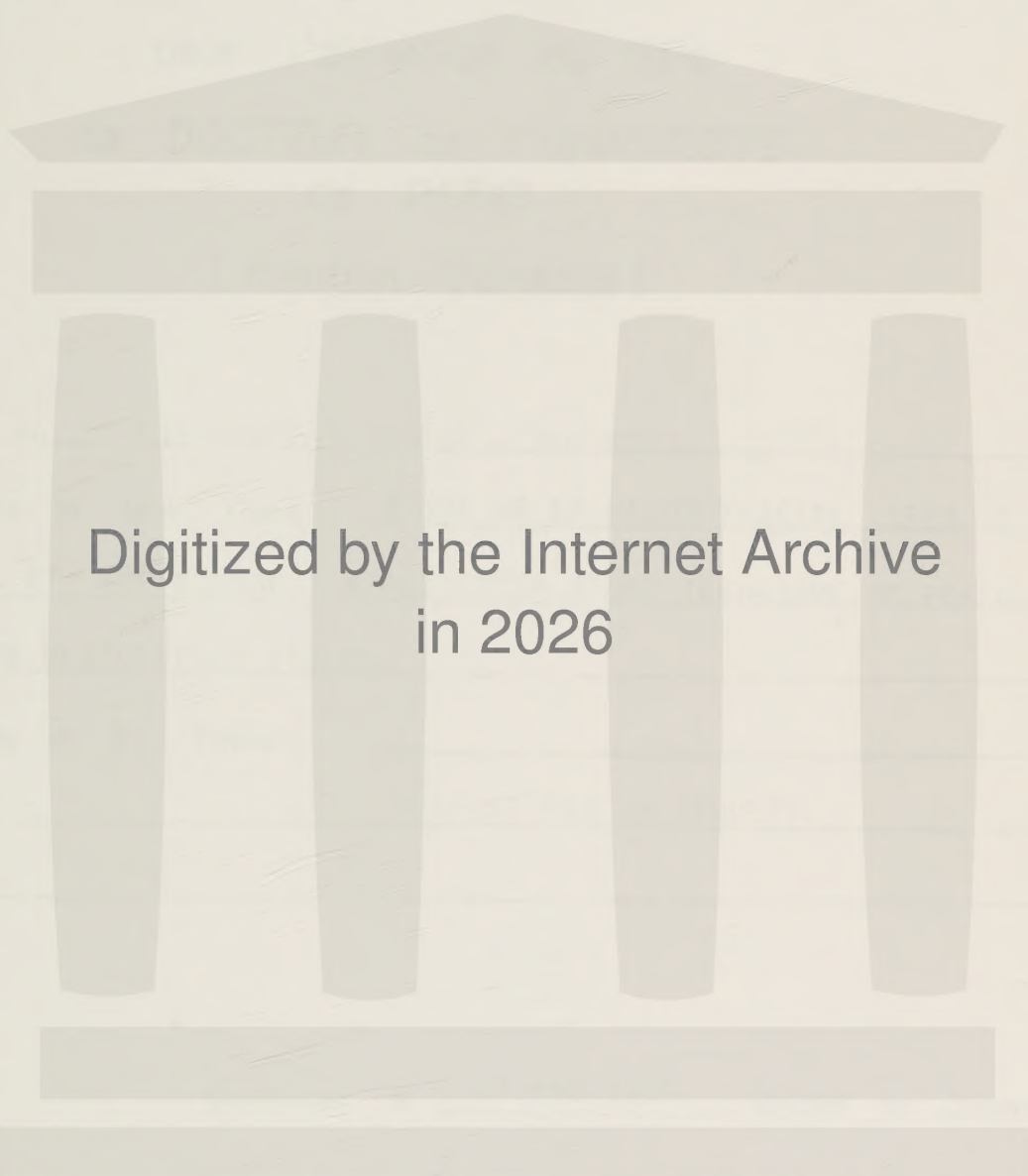
Soutenues le 23 Mai 1969 devant la Commission

composée de : Président Professeur A. THOMAS

Examineurs Professeur A. HOLLANDE

Professeur J. BAILLET

Invité Professeur J. MALMEJAC



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552220_0019

THÈSES
présentées à
LA FACULTE DES SCIENCES DE PARIS
pour l'obtention du titre
de DOCTEUR de l'UNIVERSITE
de PARIS
(mention Sciences)

par M. me. Elisabeth PIDOUX - DUVERNAY

Sujet de la 1ère Thèse ETUDE DE LA VASOMOTRICITE CHEZ LE RAT
NORMAL ET HYPERTENDU : APPLICATION D'UNE TECHNIQUE DE PERFUSION
DE LITS VASCULAIRES ISOLÉS.

Sujet de la 2è Thèse _____

PROPOSE PAR LA FACULTE.

Soutenues le 23 Mai 1969 devant la Commission

composée de : Président Professeur A. THOMAS

Examineurs Professeur A. HOLLANDE

Professeur J. BAILLET

Invité Professeur J. MALMEJAC



ETUDE DE LA VASOMOTRICITE CHEZ LE RAT

NORMAL ET HYPERTENDU :

APPLICATION D'UNE TECHNIQUE DE PERFUSION

DE LITS VASCULAIRES ISOLÉS

Travail du Laboratoire de Physiologie, Faculté de Médecine,
CHU Cochin et de l'Equipe Associée du C.N.R.S.

A Jean-Claude

A ma famille

A mes amis.

A

Monsieur le Professeur A. THOMAS

Vous m'avez fait le grand honneur de présider cette thèse. Je vous prie de bien vouloir trouver ici la marque de ma respectueuse gratitude pour l'accueil que vous m'avez réservé et les conseils que vous m'avez prodigués pendant la réalisation de ce travail.

A

Monsieur le Professeur J. HOLLANDE

Vous avez bien voulu faire partie de mes juges. Que cette thèse soit l'expression de mon respectueux hommage.

A

Monsieur le Professeur J. MALMEJAC

Il y a plus de quatre ans, vous avez bien voulu m'accueillir dans votre laboratoire. Vous m'y avez initiée à la technique physiologique et permis d'apprécier le travail en équipe tout en me laissant d'emblée une large autonomie, aussi bien en ce qui concerne le sujet de mon travail, que pour les méthodes utilisées.

Que cette thèse soit l'expression de ma profonde et respectueuse reconnaissance.

A

Monsieur le Professeur J. BAILLET

Dès votre arrivée au laboratoire, vous vous êtes intéressé à mon travail et m'avez orientée plus particulièrement vers l'étude de la vaso-motricité des organes isolés.

Vous avez su par votre grande culture, toujours avec originalité et humour, élever au niveau de thèse, ce qui, au départ, n'était qu'un simple travail complémentaire.

Que cette thèse, que vous avez largement inspirée soit le témoignage de mon amitié et de mon admiration tant pour l'humaniste que pour le chercheur à la curiosité insatiable.

A

L'équipe du laboratoire

Qui toute entière, par son amitié efficace et son active collaboration, m'a permis de mener ce travail à son terme.

I

INTRODUCTION

INTRODUCTION

On connaît le rôle que joue la vaso-motricité artériolaire dans la régulation hémodynamique, dans les conditions normales et pathologiques. Chez l'animal entier, il est toujours difficile de distinguer dans les phénomènes de régulation ce qui revient :

- à l'adaptation de la pompe cardiaque,
- aux phénomènes vaso-moteurs périphériques à proprement parler, enfin aux phénomènes locaux liés à la régulation de la micro-circulation. Cette distinction est tout spécialement difficile lorsqu'il s'agit de préciser le point d'impact de diverses drogues, tant s'intriquent les actions viscérales, cardiaques et artériolaires périphériques. Les conditions expérimentales sont compliquées par le jeu des boucles de régulation qui à partir des zones sensibles déclenchent "une cascade" de contre réactions aboutissant à maintenir les constantes physiologiques de l'organisme dans son ensemble.

Aussi est-il tentant d'étudier la vaso-motricité sur des lits vasculaires isolés. Un certain nombre d'objections techniques viennent à l'esprit. La plus importante est que les conditions dans lesquelles nous opérons sont artificielles, les résultats ainsi obtenus ne sont nullement transposables à un organisme tout entier. En réalité, l'étude est différente selon qu'elle s'adresse à l'organisme dans son ensemble avec ses différentes réactions se succédant dans le temps, ou selon qu'elle s'adresse à un organe isolé dans lequel il est certainement plus facile de caractériser l'action pharmacologique de diverses substances au niveau des récepteurs et les modifications qu'elles entraînent. Aussi

ces deux techniques apparaissent-elles complémentaires.

Personnellement, nous nous sommes attachés uniquement à l'étude des régulations physio-pathologiques, hémodynamiques sur le lit vasculaire isolé. On conçoit immédiatement qu'une telle étude pourra donner des résultats variables selon le lit vasculaire considéré ; il est de tradition, par exemple, d'admettre que le lit coronarien n'a pas la même régulation que le lit mésentérique ou que le lit musculaire strié ; un de nos premiers objectifs a donc été de comparer la réponse des différents lits vasculaires de l'organisme et nous avons choisi d'étudier sur le rat :

- deux lits vasculaires dans lesquels la circulation a uniquement un rôle nourricier tels que le coeur et les groupes musculaires striés de la patte antérieure.

- deux lits vasculaires dans lesquels, à ce rôle nourricier s'adjoint un rôle fonctionnel, avec modification du sang qui traverse l'organe : le mésentère et le rein..

Les substances qui reproduisent les actions nerveuses végétatives telles que l'adrénaline d'une part, et l'acétylcholine d'autre part sont actives sur ces lits vasculaires isolés.

Bien entendu, il apparaît aussi très intéressant d'utiliser les ressources des différentes substances mises au point par les pharmacodynamistes et qui bloquent ou au contraire renforcent l'activité de ces deux médiateurs chimiques.

Mais nous avons eu également, pour but, à travers ces critères de mettre en évidence une éventuelle différence de réponses dans les lits vasculaires choisis tant chez des animaux normaux que chez des animaux rendus hypertendus (par périnéphrite à la cellophane selon la technique de PAGE(71-72)).

Tout au long de notre travail la vaso-motricité périphérique sera envisagée sous trois aspects :

1) suivant le lit vasculaire considéré :
mésentérique, rénal, coronarien ou musculaire strié volontaire (patte antérieure).

2) suivant les substances mises en contact avec le lit vasculaire isolé étudié,

- Amines vaso-actives : adrénaline, phényléphrine, isoprénaline, bloquants des récepteurs Alpha et Béta : le propranolol, la phentolamine.

- Polypeptides à action vaso-active : bradykinine, vasopressine etc...

3) suivant que l'étude porte sur des lits vasculaires d'animaux normaux ou hypertendus.

En outre, nous avons, en complément de ce travail, apporté une étude morphologique des lits vasculaires (par photographie après injection de plastique et digestion chimique des tissus).

Enfin nous avons recherché dans la littérature comment les physiologistes avaient abordé le problème de la vaso-motricité et quelle place, tenait dans leurs moyens d'investigations la technique des organes isolés.

Technologie

in vivo

Mesures de Pressions

“ de Débits avec des Débitmètres de STROMHUR
“ de Débits avec des “ de LUDWIG
“ à bulles
Flux mètres etc.....

in vitro

Observations microscopiques

— paramètres mécaniques
— “ “ hémodynamiques

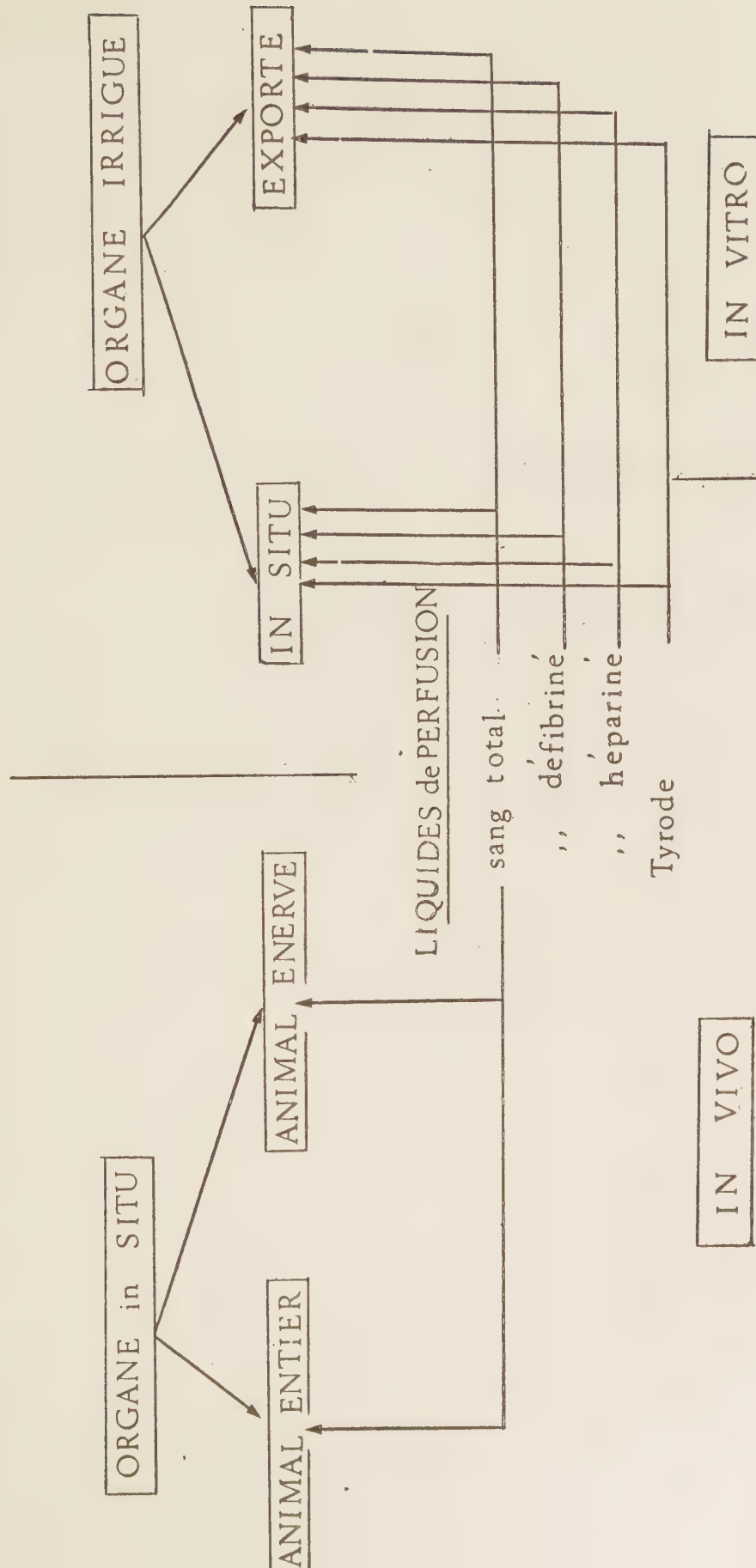
Méthode du Zéro (BURTON)

Perfusion à Pression imposée

“ “ à Débit imposé

Observations microscopiques sur le mésentère de Rat

— sur l'aile de la Chauve-Souris
etc.....



AVANTAGES

Tissus bien irrigués

PCO_2 - PO_2 - pH - température - respectés

CONVENIENTS

Complexité du sang perfuseur

de la régulation générale

AVANTAGES

Simplicité de la préparation

,, ,, relation p f(d)

Connaissance précise du perfusé

INCONVENIENTS

pH - Anoxie tissulaire

HISTORIQUE

1) Les organes isolés pour l'étude pharmacologique du Système Nerveux végétatif.

La technique des organes isolés en matière de physiologie du Système Nerveux végétatif est certe bien classique, on utilisé fréquemment l'iléon de cobaye, les vésicules séminales de rats, l'utérus de rate, vierge ou gravide, ou le coeur selon la technique de LANGENDORFF (65) pour ne citer que les plus connus.

On est frappé par contre par le nombre relativement restreint d'auteurs qui ont utilisé des organes isolés comme moyens d'étude de la vaso-motricité.

2) Les techniques d'étude de la vaso-motricité.

Pour délimiter la place prise par la technique de perfusion, des lits vasculaires isolés pour l'étude des phénomènes vaso-moteurs, il est intéressant de rassembler les diverses techniques suivantes classées dans le tableau (cf. page 3bis).

L'organe peut-être in situ perfusé dans les conditions physiologiques normales et les données sur la vaso-motricité seront tirées des variations des paramètres hémodynamiques à partir des mesures de perfusion, de débit ou de volume.

La mesure de perfusion ne présente pas de difficulté, l'évaluation du débit est plus complexe, elle peut-être réalisée à l'aide de débitmètre type Stromuhr qui s'interpose entre deux tranches de section de vaisseaux, et les débitmètres à bulles. Il existe aussi des débitmètres utilisant les propriétés de conduction thermique du sang tel que le Thermostromuhr de REIN (79), ou les propriétés électriques (débitmètre électromagnétique de Kolin et Wetterer). Il existe d'autres méthodes telle que la pléthysmographie selon BARCROFT (7), par occlusion veineuse qui a connu et qui connaît encore d'une grande faveur, à cause de sa simplicité. HEWLETT (51) fut le premier à l'utiliser chez l'homme. BARCROFT et KONZETT (8) ont utilisé cette technique pour l'étude des amines sympathicomimétiques sur le coeur de rat. Cette technique mesure l'augmentation de volume d'un membre ou d'un organe.

La mesure de potentiels électriques permet d'évaluer la vaso-motricité de tel ou tel lit vasculaire sur la veine porte du rat, par exemple, comme l'ont fait JOHANSSON, JONSSON, AXELSSON et WAHLSTROM (56).

Toutes ces méthodes peuvent être qualifiées de physiques. Une autre technique consiste à étudier par observation microscopique directe la circulation dans les artérioles et les capillaires, elle est utilisée couramment :

- sur le mésentère, sur la patte du rat, sur l'oreille de lapin etc... On peut également procéder par photographie afin de mesurer les variations du diamètre des vaisseaux. Enfin, il existe un procédé de mesure indirecte qui fait appel à un indicateur circulant, qui peut être le P.A.H. (acide para-amino-hippurique) pour la circulation rénale ; le B.S.P. (bromesulfonephthaléine) pour la circulation portale : les protéines plasmatiques, les globules rouges marqués ; ou le (krypton ⁸⁵) marqué.

Ces techniques peuvent être utilisées aussi bien sur un animal entier que sur un animal éterné. Un certain nombre d'avantages viennent tout de suite à l'esprit lorsque l'on utilise de telles préparations. Les tissus sont bien irrigués, puisqu'ils sont perfusés par le sang dans les conditions normales : conditions de pression d'oxygène, de pression de gaz carbonique , de température et de pH. Mais le fait que la perfusion soit réalisée par le sang, entraîne également des inconvénients parce que celui-ci est un liquide complexe qui peut contenir des substances effectrices vaso-actives. De plus, sur l'animal entier la régulation générale entraîne des modifications vaso-motrices.

L'étude de la vaso-motricité peut également être réalisée sur des organes irrigués, qui peuvent être en place ou exportés. Dans le premier cas on retrouve les moyens de mesure des débits que nous avons exposés précédemment. L'organe est perfusé par du sang total ou défibriné, ou hépariné, ou par des liquides physiologiques comme le Tyrode ou le Ringer.

Nous avons choisi d'utiliser des organes exportés.

L'organe peut être perfusé par le sang d'un animal donneur : sang normal, défibriné ou hépariné ou encore du Tyrode, c'est ce que nous avons adopté parce que la composition d'un tel liquide peut être exactement connu. L'utilisation d'organes isolés ne présente pas de difficulté. On peut également employer des techniques d'observations microscopiques directes des vaisseaux, ou des méthodes faisant appel aux variations des paramètres mécaniques ou hémodynamiques des vaisseaux.

La méthode du zéro de BURTON est également très utilisée parce qu'elle est très précise. Mais la méthode qui consiste à imposer le débit et à mesurer la pression correspondante est très satisfaisante, et la relation $p = f(d)$ est simple. Si les paramètres hémodynamiques sont faciles à mesurer ils sont par contre plus difficiles à interpréter.

3) Utilisation des organes isolés à l'étude de la vaso-motricité

Nous avons trouvé dans la littérature peu d'auteurs utilisant des organes isolés pour en étudier la vaso-motricité par rapport aux multiples expériences faites sur l'animal entier.

Une exception doit être faite cependant pour le lit coronarien que de très nombreux auteurs ont étudié sur coeur isolé selon la technique de LANGENDORFF (65) classique sur coeur battant. D'autres auteurs ont étudié le coeur arrêté, tels WIGGERS (100), HAMMOUDA et KINOSITA (47). Ces auteurs mesurent sur des coeurs de lapins, de chats ou de chiens, le débit du sang sortant de la veine cave. D'autres auteurs utilisent le coeur en fibrillation tels que KATZ, JOCHIM, et WEINSTER (59).

En fait dans la littérature on retrouve un grand nombre d'auteurs qui se sont heurtés au problème de la vaso-motricité, alors que leur but n'était pas d'étudier celle-ci mais d'élucider le fonctionnement rénal par exemple. Les auteurs en voulant étudier la sécrétion urinaire ont travaillé sur des reins isolés perfusés mais ils obtenaient un volume urinaire très réduit.

Dès 1890 JACOBY, SOBIERANSKI (91), PFAFF et VEJUX-TYRODE (75) ont perfusé des reins isolés. Ils voulaient en étudier le mécanisme, mais tous se sont heurtés au volume très faible de l'urine qui s'écoulent de l'uretère. Or ces auteurs utilisaient pour perfuser le rein du sang défibriné, qu'ils ont traité mécaniquement, cette technique pourrait détruire en partie globules rouges et plaquettes. Ainsi la perfusion était effectuée avec un mélange contenant des débris de globules rouges susceptibles de bloquer mécaniquement le filtre glomérulaire et d'expliquer ainsi l'absence en sécrétion urinaire.

BRODIE (17) pensait que le fait de défibriner le sang pouvait entraîner la présence de particules toxiques dans celui-ci, pour y remédier il a filtré le sang après défibrination, et de suite à obtenu un débit urinaire beaucoup plus important.

CRUICKSHANK et TAKEUCHI (33) pensent que le sang défibriné peut contenir des substances vaso-constrictrices provenant de la destruction des plaquettes. Par contre ces mêmes auteurs parlent de vaso-dilatation obtenue avec le sang défibriné sur le rein in situ, non plus isolé. Et ils pensent que cette vaso-dilatation s'expliquerait par le fait que le sang serait chargé de substances vaso-dilatatrices au contact des tissus.

Pour remédier aux difficultés dues à l'usage de sang défibriné pour la perfusion de rein, on voit alors apparaître un grand nombre de modifications techniques qui permirent d'améliorer le débit urinaire et par la suite de pouvoir étudier le fonctionnement rénal. Certains auteurs utilisent le sang défibriné dilué dans des solutions salines, soit uniquement des solutions salines (SOLLMANN .92) RICHARDS et PLANT (82) ont cherché quelques substances qui pourraient avoir une action vaso-dilatatrice sur les vaisseaux rénaux, et c'est alors qu'ils utilisent la caféine, le chloral (PFAFF et VEJUX-TYRODE 75) ; RICHARDS et DRINKER (81) ont hirudinisé le sang afin de ne pas avoir recours au sang défibriné. Puis enfin STARLING et VERNEY (93) ont utilisé la préparation coeur-poumon qui a renouvelé la physiologie, et a permis d'obtenir dans le cas présent un débit urinaire plus important. Ces mêmes auteurs notent également le rôle que joue le froid sur le rein. Si le rein est maintenu au chaud au cours de la préparation, le débit urinaire est d'emblée important. On sait que le froid entraîne une vaso-constriction des vaisseaux.

Malheureusement, si ces nombreux travaux, ont soulevé le problème de la vaso-motricité sur le rein isolé, aucun ne l'a réellement analysé pour lui-même ; les auteurs ont cherché les moyens permettant de l'éluder.

GASKELL dès 1877 a traité le problème de la vaso-motricité sur la patte de chien.

L'étude faite par TRENDLENBURG (96) sur le train postérieur de grenouille en 1910 a marqué une étape dans l'étude de la vaso-motricité des vaisseaux musculaires striés.

Puis KRAMER et QUENSEL (63) ont fait un travail sur la patte de chien qui ressemble beaucoup aux travaux de GASKELL mais avec cinquante ans de retard.

Puis les publications se multiplièrent. Un travail nous a tout spécialement intéressé.

SCHMIDT (87) a utilisé une technique d'organes isolés qui ressemble quelque peu à la nôtre. Il a prélevé l'artère fémorale de cobaye sur 4 cm environ et le muscle correspondant, il a placé un cathéter dans celle-ci et a placé la préparation dans du Krebs oxygéné à 37° à pH 7,40. La perfusion est faite à pression constante avec ce Krebs, il mesure le débit correspondant et à partir de ces deux données établit la résistance correspondante à la substance vaso-motrice étudiée.

C'est avec cette technique que nous pourrions ultérieurement comparer nos résultats puisque c'est elle qui est la plus proche de la nôtre.

Pour ce qui est du lit mésentérique, les auteurs ne se sont pas attachés spécialement à en étudier la vaso-motricité mais ils ont établi des comparaisons entre la circulation mésentérique et rénale. Nous n'avons pas trouvé d'étude systématique faite sur ce lit vasculaire isolé. Jusqu'aux travaux très récents de UCHIDA - BOHR et HOOBLER (97) et ceux de ROGERS et collaborateurs. Les premiers étudient la vaso-motricité mésentérique sur un segment d'artère de cobaye de 5 cm de long environ, toutes les branches latérales ont été liées. Ils n'étudient que la réponse vaso-motrice de ce segment de vaisseau ; ils perfusent à débit variable et enregistrent la pression correspondante. L'organe est placé dans un liquide physiologique à 37°, oxygéné à pH déterminé. Ils établissent un calcul de résistance. Cette technique permet d'étudier la réactivité de vaisseaux beaucoup plus petits que ceux que l'on étudie dans les études classiques de bandes ou d'anneaux qui ne peuvent être prélevés que sur des vaisseaux assez gros, en effet ce sont les vaisseaux

de 50 à 250 microns qui offrent les résistances les plus grandes. Cette préparation très intéressante a été utilisée pour d'autres lits vasculaires, elle est applicable à tous.

Une autre technique de perfusion de mésentère in vitro a été mise au point par ROGERS et collaborateurs (84).

Le mésentère de chien est prélevé dans la cavité abdominale. Une assez grande partie est préparée, les branches distales de l'artère mésentérique supérieure est détachée du mésentère, canulée, l'extrémité des artères sélectionnées avant leur entrée dans le petit intestin. L'ensemble de la préparation est immergée dans du Krebs à 37° à pH 7,3. Les vaisseaux mésentériques sont perfusés à débit constant (30 à 50 ml /mn), la pression est enregistrée, les variations de pression correspondent aux variations de résistances. Cette technique , comme la nôtre, fait intervenir les artérioles et s'effectue à des pressions de perfusion physiologiques. Nous ne ferons que citer les préparations qui utilisent les propriétés élastiques des lambeaux de vaisseaux pour en étudier la vaso-motricité, nous avons dit plus haut les avantages que représentent les techniques d'UCHIDA, BOHR et HOOBLER et celle de ROGERS par rapport à celles-ci.

Ces deux techniques d'études de la vaso-motricité du lit mésentérique se rapprochent de la nôtre, en plus des artères et artérioles, nous faisons intervenir les tissus situés à l'extrémité des capillaires qui, sont en anoxie et peut être libèrent des substances vaso-dilatatrices.(in MALMEJAC) (67).

Nous n'insisterons pas d'avantage sur les inconvénients et les avantages de ces techniques dont nous reparlerons plus amplement dans le chapitre discussion (page 44).

3) - RAPPELS PHYSIOLOGIQUES

Dans notre technique nous ne perfusions ni un organe, ni un tissu mais un système artério-capillaro-veineux en jonction avec les structures du système nerveux végétatif et les tissus parenchymateux adjacents. Cette perfusion est réalisée par cathétérisme de l'artère afférente. Il peut s'agir de tissus purement dépendants, demandeurs vis-à-vis de la circulation comme le muscle cardiaque ou le muscle strié de la patte ; ou de tissus qui modifient le sang qui les traverse comme le mésentère ou le rein.

Dans les conditions où nous nous sommes placés, nous étudions essentiellement la vaso-motricité artériolaire ; pour défendre ou admettre une telle conception, le rappel d'un certain nombre de notions actuellement classiques est nécessaire.

Elles concernent :

- 1°) l'artériole et la boucle capillaire
- 2°) le système nerveux végétatif et ses rapports avec la vaso-motricité.
- 3°) la physiologie du système effecteur terminal et son hémomécanique.
- 4°) le rôle très important dévolu aux tissus adjacents, conduisant à définir la notion de microcirculation.

1) Mise en place de l'artériole et de la boucle capillaire

Classiquement, la paroi artérielle est constituée de trois tuniques, mais pour notre travail nous pouvons les assimiler à un manchon de tissu conjonctif formé d'une partie interne : mince couche de cellules endothéliales (empêchant la coagulation du sang circulant), et d'une partie externe : la média, contenant des éléments particuliers assurant la résistance mécanique du vaisseau ; celle-ci nous importe tout spécialement.

Ainsi le conduit artériel participe au métabolisme et à la régulation de l'ensemble du tissu conjonctif.

Ces structures particulières, élastiques et musculaires, par leur répartition et leur abondance inégales dans la média, ont conduit à distinguer deux types d'artères.

- Dans les artères élastiques prédominent des lames élastiques fénêtrées, reliées par des fibrilles élastiques ; il existe par ailleurs quelques cellules musculaires lisses

ce type est plus caractéristique des gros vaisseaux. Il est possible sur des bandes découpées dans la paroi de ceux-ci d'enregistrer des réponses motrices.

- Dans les artères musculaires, la population cellulaire dominante est constituée de myocytes RHODIN (80). Le tissu élastique est rassemblé en bandes de fibrilles qui vont de la média vers la lumière ; parfois existe une limitante élastique externe.

Bien que dans les préparations que nous utilisons, les artères élastiques (dont il reste toujours une petite portion) répondent aux substances pharmacodynamiquement actives, la réponse essentielle a lieu au niveau des artères

musculaires qui séparent le système capillaire d'utilisation du système artériel élastique de conduction.

Le faible calibre de l'artériole permet un jeu hémodynamique parfaitement efficace puisque la vaso-constriction peut aller jusqu'à l'effondrement complet de la lumière vasculaire. Il faut noter l'aspect paradoxal de cette fonction de distribution. Les systèmes vasculaires des différents viscères et zones somatiques de l'organisme étant disposés en parallèle, une constriction complète dans un territoire donné interdit toute circulation, mais ceci fait peu monter la résistance de l'ensemble. A l'inverse, une dilatation maxima risque de mettre la circulation en court-circuit dans son ensemble et de faire baisser considérablement les pressions de perfusion des autres organes. C'est donc au niveau de l'artériole que s'exercent essentiellement les actions humorales des différentes substances propres au système végétatif. L'ensemble fibres musculaires effectrices - terminaisons végétatives, forment un microcosme à l'agencement très spécial bien étudié, au niveau de l'artériole des muscles squelettiques.

Nous rappellerons aussi brièvement que possible, les données communément admises concernant la vaso-motricité, telle qu'elle ressort en particulier de la notion de "système végétatif", enrichie et systématisée ces dernières années par le concept d'Alpha et de Bêta récepteurs.

2) Le système nerveux végétatif

Nous ne ferons qu'ébaucher la physiologie du Système Nerveux végétatif qui est constitué :

- du système orthosympathique vaso-constricteur
- du système parasympathique vaso-dilatateur.

Nous ne citons que les effets de ces deux systèmes par rapport à la vaso-motricité, puisque celle-ci nous intéresse tout spécialement.

On sait, qu'à chaque instant le tonus vaso-moteur est entretenu par la contraction artériolaire sous l'action des influx acheminés par les fibres orthosympathiques du Système Nerveux végétatif émanant de centres médullaires et bulbaires.

Chez l'animal, la destruction de centres médullaires peut déterminer une vasoplégie ; l'excitation de certains centres bulbaires entraînent une vaso-contraction.

On retiendra qu'à chaque instant l'action de ces centres est freinée par des influx venus des zones baro-sensibles ("nerfs dépresseurs").

Les centres ne se limitent pas à répercuter leur activité sur la vaso-motricité mais également :

- agissent sur le coeur
- et sur la médullo surrénale : l'adrénaline-sécrétion

intervient tout spécialement pour maintenir la vaso-constriction d'origine nerveuse.

La distinction entre les deux systèmes se fait à partir des activités différentes qui les caractérisent mais aussi par leur constitution.

Les deux systèmes possèdent deux types de fibres nerveuses :

- les fibres pré-ganglionnaires
- les fibres post-ganglionnaires.

Les fibres pré-ganglionnaires sont toujours cholinergiques. Par contre, les fibres post-ganglionnaires sont cholinergiques dans le système parasympathique, et adrénergiques dans le système orthosympathique, cette différence est essentielle.

Notion de transmission humorale

Depuis longtemps on sait que les fibres végétatives ne répondent qu'à des excitations répétées.

C'est ELIOTT le premier qui en 1904 suggéra que la fibre orthosympathique post-ganglionnaire transmet son influx en libérant de l'adrénaline.

Mais c'est à LOWI(66) en 1921 que l'on doit la mise en évidence de la transmission humorale de l'influx. Lorsqu'un coeur isolé de grenouille relié au tronc vago-sympathique est excité, il y a accélération des battements du coeur et le liquide de perfusion prélevé, accélère un autre coeur perfusé par ce liquide, dont les nerfs ne sont pas excités. Cette substance est dite "Accéléranstoff" puis appelée sympathine. La même expérience a pu être faite sur le ralentissement du coeur aboutissant à la mise en évidence d'un "Vagustoff". Dans ce cas l'action du liquide cardiaque est supprimé par l'atropine, mais renforcée et prolongée par l'ésérine. L'"Accéléranstoff" fut d'abord identifié à l'adrénaline et dans certains cas, à la noradrénaline(VON EULER).

D'autres auteurs en 1925 identifient la substance ralentissante vago-sympathique à l'acéthy-choline.

Il apparaît donc que "la fonction principale d'un neurone végétatif, est de produire et d'appliquer à d'autres tissus un activateur chimique"(BISHOP), et ceci de manière localisée.

Le relai ganglionnaire

Depuis 1889(LANGLEY-DICKENSON), on sait que l'application de nicotine à 1% sur un ganglion, entraîne une paralysie des fibres qui relaient dans ce ganglion. Cette découverte a permis de "débrouiller" l'écheveau des relais ganglionnaires.

On peut, par cette technique, déterminer si une fibre est pré ou post-ganglionnaire : si la nicotinisation du ganglion n'entraîne pas d'arrêt de l'influx, on peut dire que la fibre ne fait que traverser le ganglion, qu'elle n'y fait pas relai.

Complexité des actions pharmacodynamiques.

Action de l'acétylcholine

L'acétylcholine a deux actions :

- L'une dite action muscarinique, parasymphicomimétique, qui entraîne sur l'animal entier une chute de la pression artérielle, une cardiomodération, et une vaso-dilatation. Ces actions peuvent être supprimées par l'atropine.
- L'autre action est dite nicotinique parce qu'elle mime les effets de la nicotine à faibles doses. Elle a une action hypertensive.

En effet, si la nicotine à forte dose inhibe la synapse, à faible dose c'est un excitant post-ganglionnaire, et ceci se traduit par une adrénalino-sécrétion. Cette adrénalino-sécrétion peut-être mise en évidence lorsque l'on bloque l'action périphérique de l'acétylcholine par l'atropine. L'atropine ne bloque pas l'effet nicotinique ganglionnaire de l'acétylcholine alors qu'il peut être bloqué par les ganglioplégiques.

L'acétylcholine est aussi le médiateur du relai ganglionnaire orthosymphatique : c'est grâce à elle que l'influx "passe" de la fibre pré-ganglionnaire à la fibre post-ganglionnaire.

L'acétylcholine est sécrétée au niveau de la synapse et hydrolysée par la cholinestérase présente, dans la fente synaptique. Nous avons vu plus haut que la transmission pouvait être bloquée par la nicotine à forte dose.

On voit donc qu'une même substance, l'acétylcholine, peut avoir des actions très différentes selon qu'elle

s'adresse à un récepteur périphérique de type muscarinique ou aux récepteurs d'un neurone ganglionnaire de type nicotinique. De même, lorsque l'on essaie de voir l'action de l'adrénaline on se heurte à des constatations contradictoires.

Action de l'adrénaline

L'adrénaline "hormone de la peur" accélère le coeur, dilate la pupille, dilate les bronches ; la peur s'accompagne de pâleur, ce qui montre que l'adrénaline contracte les vaisseaux. Mais il est moins évident que l'adrénaline diminue la motricité gastrique, tout en contractant les sphincters.

L'adrénaline a donc, selon les organes, deux actions directement opposées sur la fibre musculaire lisse. De plus, l'adrénaline a une action variable selon les doses utilisées, les animaux, leur état physiologique.

C'est DALE (35) qui le premier en 1906 a mis en évidence les effets neuro-végétatifs de l'ergot de seigle ; l'apport de celui-ci ou d'ergotamine inverse l'action de l'adrénaline, ou de la stimulation d'un nerf orthosympathique, et fait apparaître une hypotension.

- L'hypothèse de CANON (23) suggère la présence de deux médiateurs chimiques sympathiques : la sympathine I (inhibitrice) et la sympathine E (excitante) et un seul récepteur : l'organe effecteur.

- L'hypothèse de DALE

DALE suggère qu'il y a deux récepteurs différents et un seul médiateur chimique : l'adrénaline.

Mais c'est à AHLQUIST (1) en 1948 que revient le mérite d'avoir proposé une théorie dans laquelle les plans physiologiques et pharmacologiques étaient respectés, elle tient compte de toutes les observations.

ACTION DE DIVERSES AMINES

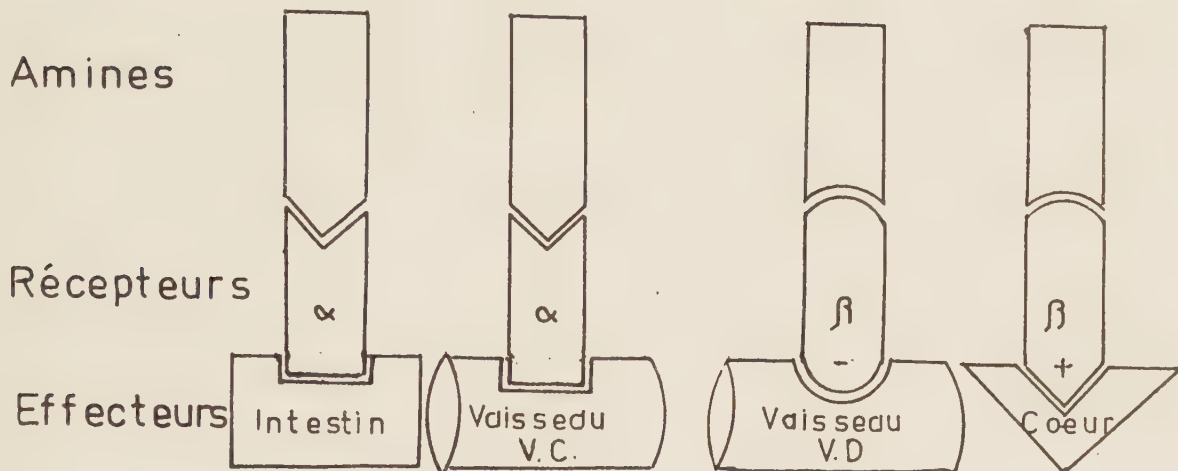
SYMPATHICOMIMÉTIQUES

Phényléphrine

Excitant des α

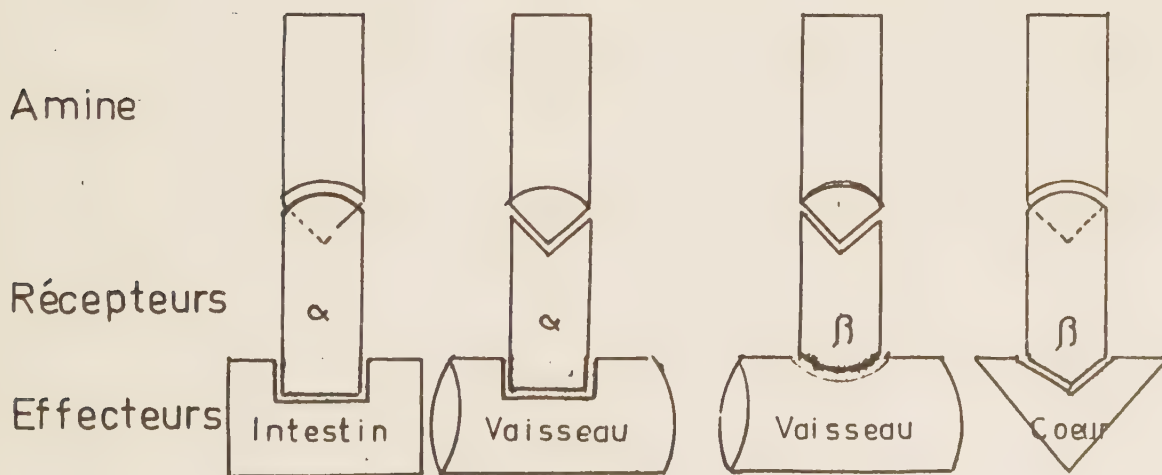
Isoprénaline

Excitant des β



Adrénaline

Excitant des α et β



- Théorie d'ÅHLQUIST

Cette théorie s'appuie sur le fait qu'il y aurait deux sortes de récepteurs, mais qui ne peuvent être classés en excitateurs ou inhibiteurs puisque chacun d'eux peut avoir une de ces deux actions, selon les organes dans lesquels ils se trouvent :

- Alpha récepteurs "excitants" sauf pour l'intestin.
- Béta récepteurs "inhibiteurs" sauf pour le coeur.

On sait que la noradrénaline par exemple entraîne une vaso-constriction à la périphérie et une augmentation de la pression artérielle, tandis que l'isoprénaline (une autre amine sympathicomimétique) entraîne une vaso-dilatation des vaisseaux musculaires avec baisse de la tension artérielle. L'administration d'adrénaline peut produire ces deux effets. C'est ainsi qu'ÅHLQUIST a imaginé qu'il devait y avoir deux sortes de récepteurs qu'il a appelé : Alpha et Béta.

- Les Alpha récepteurs sont stimulés par la noradrénaline. La phényléphrine correspondant aux fonctions excitatrices (sauf pour l'intestin).

- Les Béta récepteurs sont stimulés par l'isoprénaline correspondant aux fonctions inhibitrices en général (mais excitatrices sur le coeur).

L'adrénaline est le médiateur chimique du système orthosympathique et stimule aussi bien les Alpha que les Béta récepteurs.

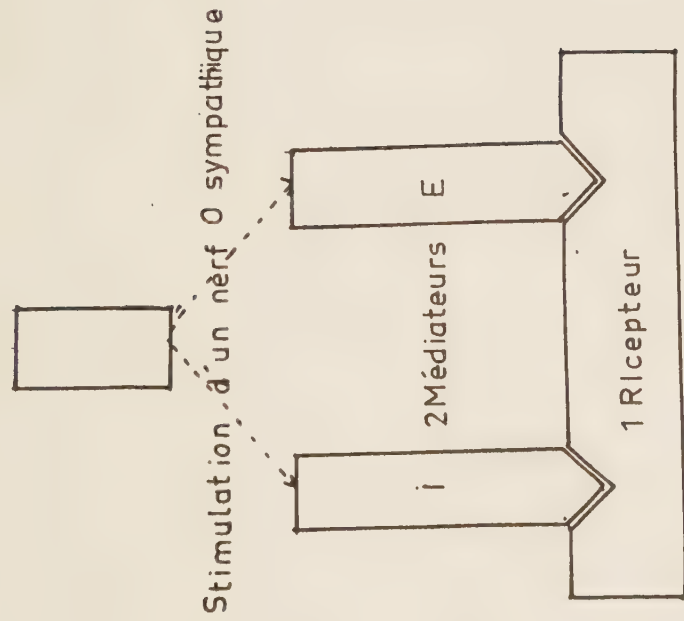
Grâce à cette théorie, on peut classer les amines sympathicomimétiques en deux catégories :

a)- celles qui stimulent les Alpha récepteurs : telles que la noradrénaline : la phényléphrine.

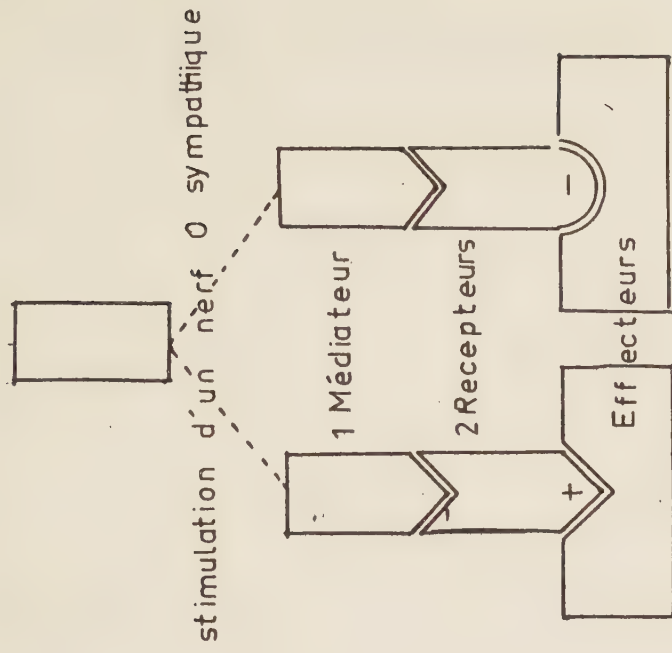
Ces substances entraînent une vaso-constriction périphérique avec une augmentation de la tension artérielle.

Il existe des substances bloquant les Alpha récepteurs :

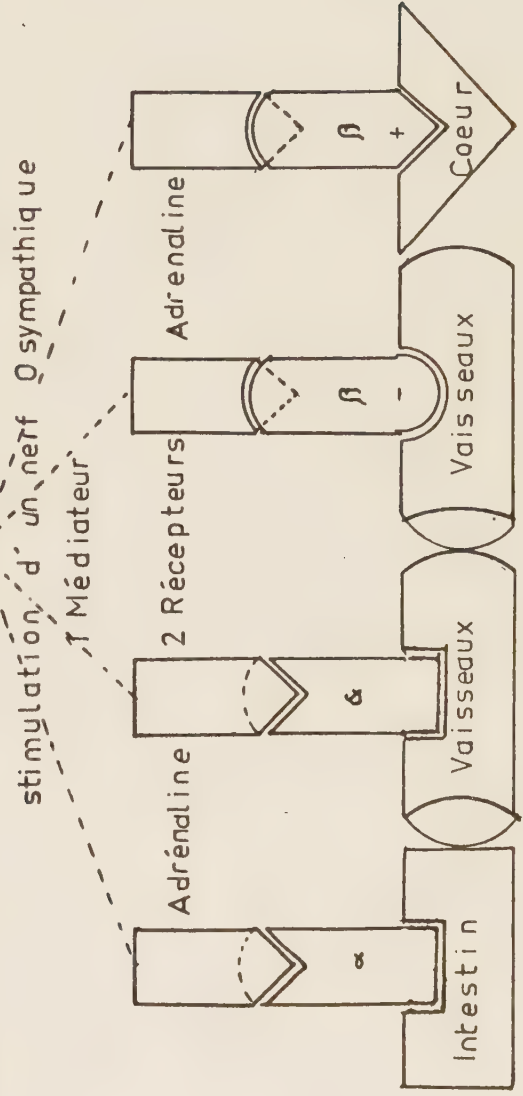
- les dérivés de l'ergot - la yohimbine, etc...



Théorie de CANNON



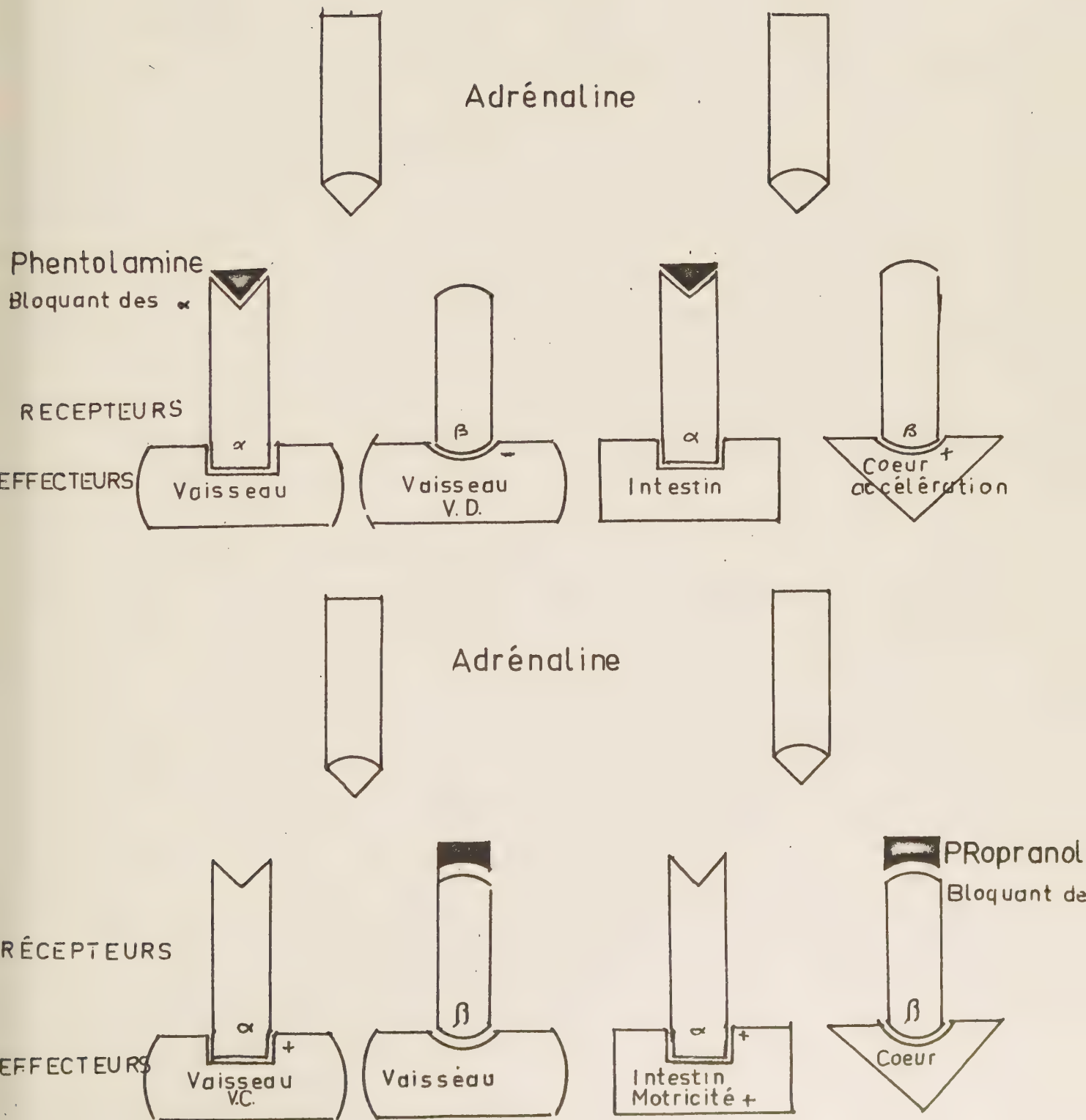
Théorie de DALE



Effecteurs

MODE D' ACTION

DES BLOQUANTS DES α ET β RECEPTEURS



- la phentolamine
- la phénoxybenzamine (dibenzylamine)

b)- celles qui stimulent les Béta récepteurs telles que l'isoprénaline. Cette substance entraîne une vaso-dilatation des vaisseaux des bronches mais excite le coeur.

Il existe des substances qui bloquent les Béta récepteurs :

- le pronéthanolol (alderlin)
- le propranolol (ou indéral)

Si le récepteur Alpha est bloqué par la phénoxybenzamine ou phentolamine, la noradrénaline n'aura plus d'action, tandis que l'adrénaline conservera son action sur les récepteurs Béta par exemple (vaso-dilatation). Au contraire, si les récepteurs Béta sont bloqués par du propranolol, l'isoprénaline qui agit sélectivement sur les Béta récepteurs n'aura plus d'action sur ceux-ci tandis que l'adrénaline conservera son action Alpha, celle-ci se verra même renforcée. (par exemple vaso-constriction).

Rappels neuro-physiologiques.

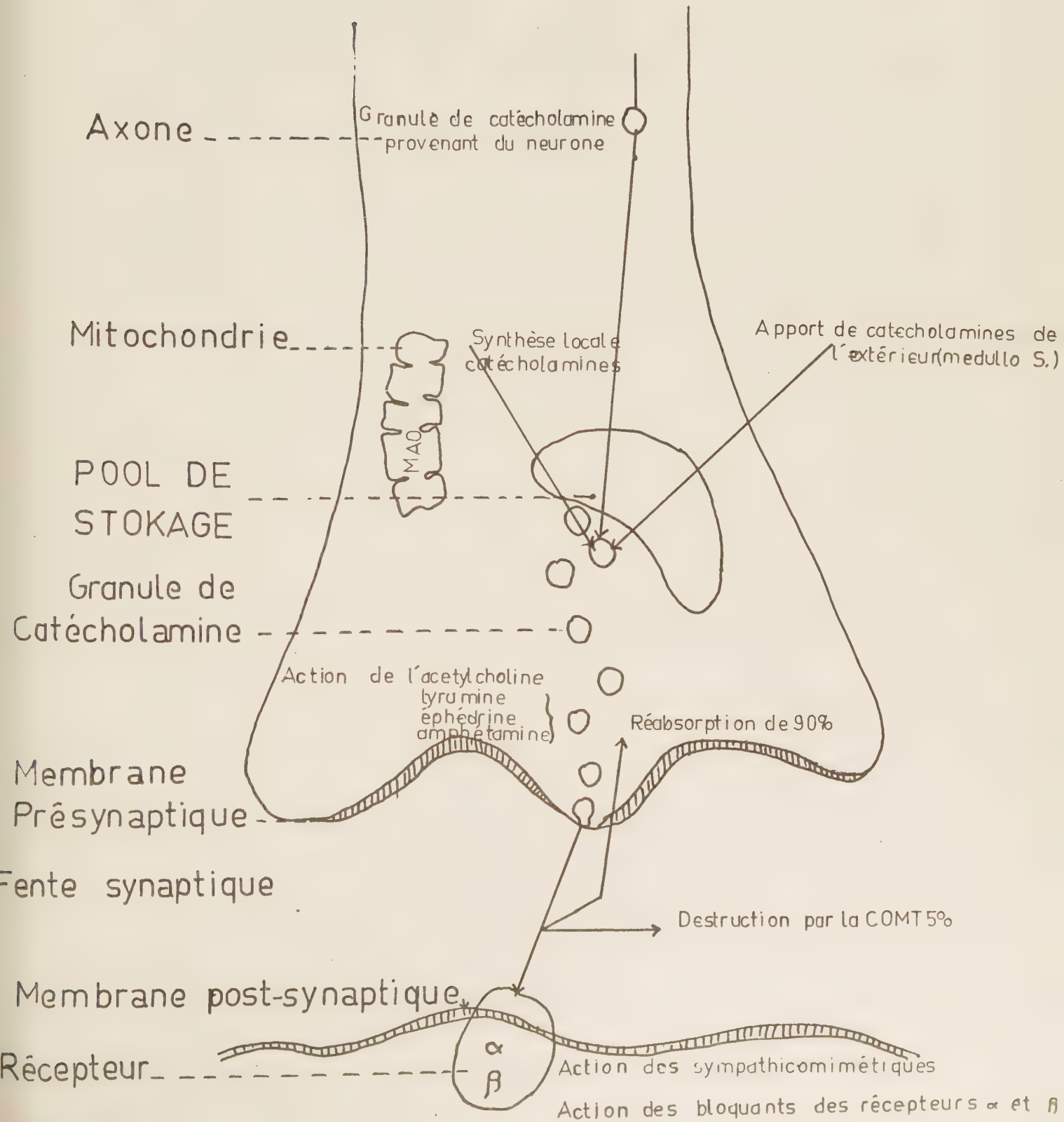
Le signal qui ~~part du deuxième neurone~~ ganglionnaire pour se transformer en un raccourcissement des myofibrilles du muscle lisse par exemple, parcourt plusieurs étapes :

- phase de conduction avec des phénomènes de dépolarisation.
- à l'extrémité de la chaîne se trouve la jonction neuro-musculaire et le système des myofibrilles actives.
- le transducteur humoral assure la transmission de l'influx au niveau de la jonction neuro-musculaire.

- La conduction

L'influx nerveux se propage par vagues de dépolarisation successives entraînant des modifications de la perméabilité cellulaire, s'accompagnant d'échanges de K^+ et de Na^+ entre l'intérieur et l'extérieur de l'axone.

LES MECANISMES JOUANT AU NIVEAU DE LA FENTE SYNAPTIQUE



- La fente synaptique :

La jonction neuro-musculaire est une formation particulière avec sa fente synaptique qui varie entre 200 et 400 Angström. Au niveau de la synapse, il y a émission de vésicules synaptiques qui ont été vues au microscope électronique, ces vésicules contiennent sans doute de l'adrénaline ou de la noradrénaline.

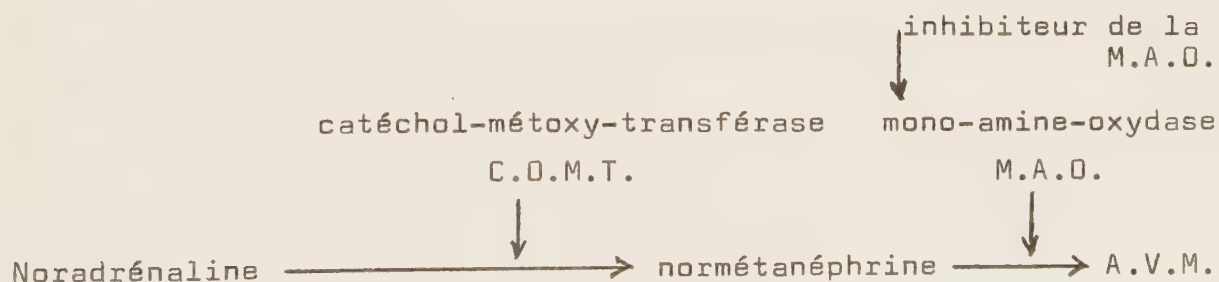
- Le transducteur neuro-chimique

Il existe un ensemble de structures situées surtout à la terminaison de l'axone, que BRODIE (17) a appelé "transducteur neuro-chimique". C'est au niveau de ces granules que sont sécrétés les quanta de catécholamines déversés dans la fente synaptique.

Il y a d'abord synthèse des catécholamines actives à partir de la tyrosine, par l'intermédiaire de la dopa et de la dopamine.



La noradrénaline est catabolisée en acide vanyl mandélique (A.V.M.) par une suite de réactions successives :



Dans la terminaison nerveuse il y aurait un pool de réserve de catécholamine et un pool mobile permettant, lorsque besoin est, la sécrétion de noradrénaline dans la fente synaptique.

Il existerait un équilibre entre la synthèse continue des catécholamines et leur destruction (par la M.A.O.). La noradrénaline présente dans le pool de stockage proviendrait :

- d'une synthèse faite sur place.
- du neurone.
- de la médullo-surrénale.

La monoamine oxydase serait présente dans les mitochondries et détruit la noradrénaline sécrétée.

La réserpine vide la réserve en catécholamines, en exposant les catécholamines à la M.A.O.

L'acétylcholine interviendrait entre la transmission de l'influx et la mise en liberté des vésicules synaptiques de catécholamine, l'amphétamine, la tyrosine et l'éphédrine activent la sécrétion des "quanta" de noradrénaline dans la fente synaptique.

- La sortie des catécholamines.

En fait il y a sans arrêt des granules de catécholamines qui éclatent dans la fente synaptique, mais l'influx nerveux augmente leur nombre et augmente donc la quantité d'adrénaline et de noradrénaline libérées. Celles-ci jouent plusieurs rôles.

- elles agissent sur les Alpha et Béta récepteurs situés de l'autre côté de la fente, ceci ne représente que 5% des catécholamines émises.

- 5% sont également détruits par la catéchol-métoxy-transférase C.O.M.T.

- la plus grande partie est réabsorbée par les terminaisons nerveuses. De l'autre côté de la fente, on retrouve les récepteurs effecteurs de la pharmacologie des sympathico-mimétiques.

Il nous fallait rappeler ces notes classiques nécessaires à la compréhension de la pharmacologie physiologie humorale que nous testons dans le cadre de notre préparation.

En effet nous avons soustrait la formation artériolo-capillaire et le tissu adjacent aux influences nerveuses et humorales de l'organisme.

*

*

*

3) Physiologie du système effecteur terminal

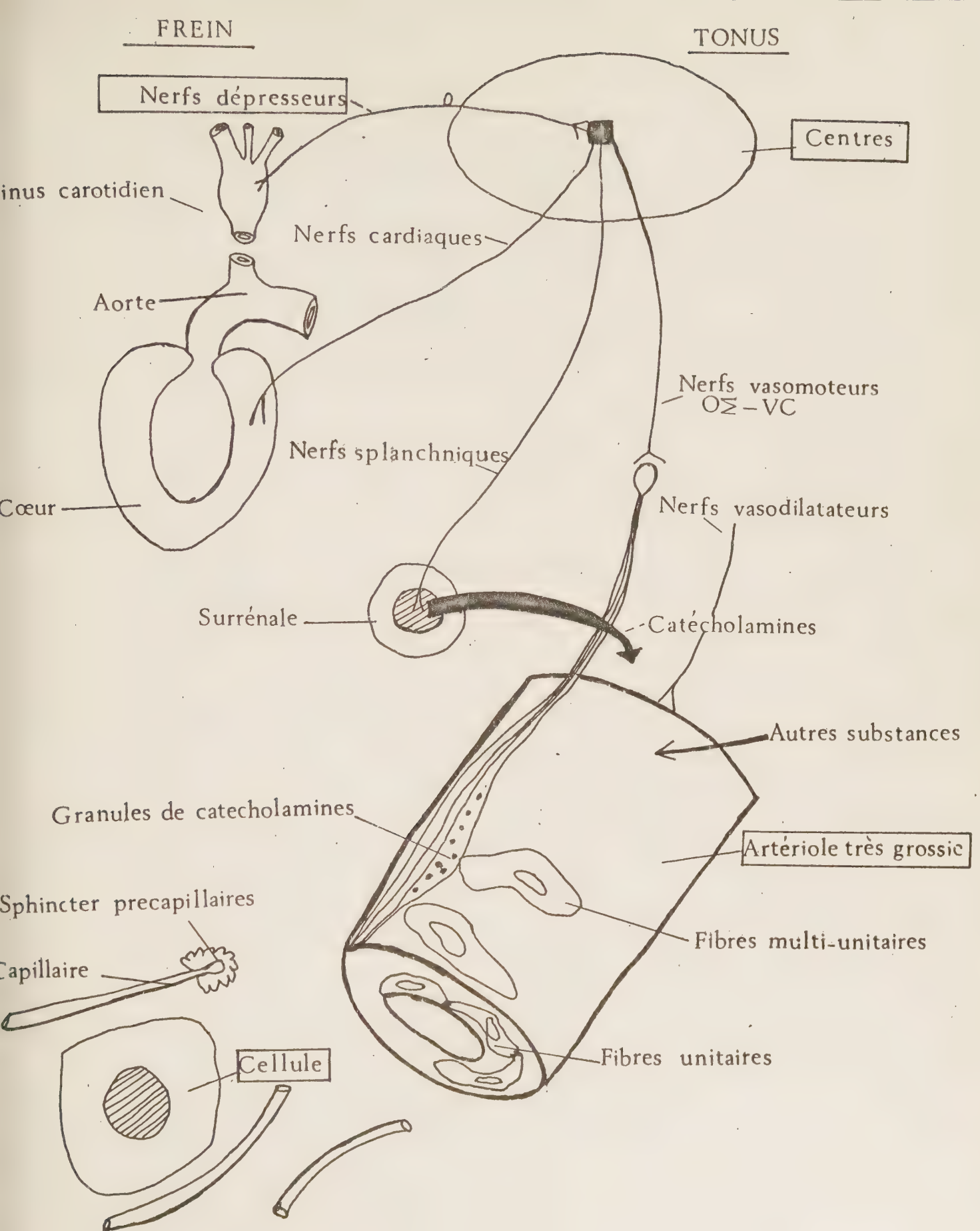
Il est tout à fait remarquable pour les préparations de structures isolées comportant du muscle lisse d'affirmer que persiste l'activité motrice du muscle, ainsi avons-nous vu, que l'intestin grêle isolé, l'uretère isolé, l'utérus isolé, conservent pendant des heures, dans un bain approprié, une activité enregistrable. Les différentes populations musculaires lisses n'ont pas toutes les mêmes propriétés.

LABORIT (64) a opposé : cellules musculaires lisses de type A dans lesquelles le rôle métabolique essentiel est joué par "la voie" du pentose (exemple la fibre musculaire lisse de l'intestin peu exigeante en oxygène). Dans les cellules musculaires lisses de type B, auxquelles appartiendraient les cellules de la musculature artérielle, le cycle de Embden-Meyerhof jouerait le rôle principal.

Mais dans un cas comme dans l'autre, on ne voit pas ce qui entretiendrait le tonus ou les contractions.

On a discuté du rôle des structures végétatives incorporées aux organes et on a pu soutenir le rôle des ganglions intra-pariétaux tels qu'on les observe dans l'intestin par exemple. Mais de nombreux organes sont dépourvus de ces structures et présentent néanmoins tonus et activité musculaire lorsqu'ils sont isolés.

La conception la plus intéressante est celle développée par BOZLER qui oppose muscles multi-unitaires et unitaires.



REGULATION DU TONUS VASO-MOTEUR

L'effecteur terminal dont nous testons les propriétés, et les réponses pharmacologiques, est essentiellement constitué sur le plan physiologique par des cellules musculaires lisses disposées de manière à réaliser un cylindre dont la lumière est susceptible de varier ; c'est par l'intermédiaire de celles-ci que la modification du diamètre de la lumière vasculaire se trouve réglée.

Nous pouvons donc considérer dans ce chapitre :

- 1°) les phénomènes qui au niveau cellulaire déterminent l'état de contraction des cellules musculaires lisses.

- 2°) les postulats hémomécaniques qui permettent de reconstituer l'action neuro-musculaire à partir des variations des paramètres hémomécaniques ou hémodynamiques.

- Notions actuelles concernant les propriétés du muscle lisse vasculaire.

Pour BOZLER (14) il serait possible d'opposer de manière schématique muscle lisse multiunitaire et muscle lisse unitaire (multi-unit muscle et unitary muscle).

- Les muscles multi-unitaires (exemple: la membrane nictitante)

Dans ceux-ci la conduction se fait par l'intermédiaire des nerfs. Les études récentes sur l'ultra-structure des terminaisons nerveuses, montre qu'elles sont constituées de faisceaux d'axones, chaque faisceau de quatre à vingt axones est entouré d'une seule gaine de Schwann. Le faisceau reste groupé, en aucun cas il ne s'éparpille. L'axone renferme des amas de vésicules au niveau de renflements espacés, ces renflements siègent sur tous les axones d'un faisceau, mais à des niveaux différents. On voit sur certaines préparations le renflement axonique se rapprocher de la cellule musculaire, mais la membrane de celle-ci n'est pas pénétrée. Ainsi apparaissent des zones de contact musculaire comme dans l'intestin par exemple, elles peuvent être qualifiées de "synaptiques" COUTURIER-TURPIN (31).

Les muscles multi-unitaires donnent une bonne réponse électrique et mécanique à une seule "volée" d'influx excitateurs

- ils sont en principe insensibles à l'extension brutale, où à la stimulation par le chlorure de baryum.

- ils n'ont pas d'activité spontanée.

Les muscles multi-unitaires sont mis en activité par des impulsions autonomes qui agiraient sur eux, par des médiateurs chimiques, au niveau des renflements qui parsèment de loin en loin les faisceaux d'axones.

- Les muscles unitaires (muscles viscéraux).

Pour ces muscles l'innervation n'a plus un rôle fondamental elle n'a qu'un rôle de modulation.

- Leur activité persiste après anesthésie locale.

- Ils nécessitent de nombreuses volées d'influx pour déclencher leur activité.

- Ils sont sensibles à l'extension rapide et au chlorure de baryum.

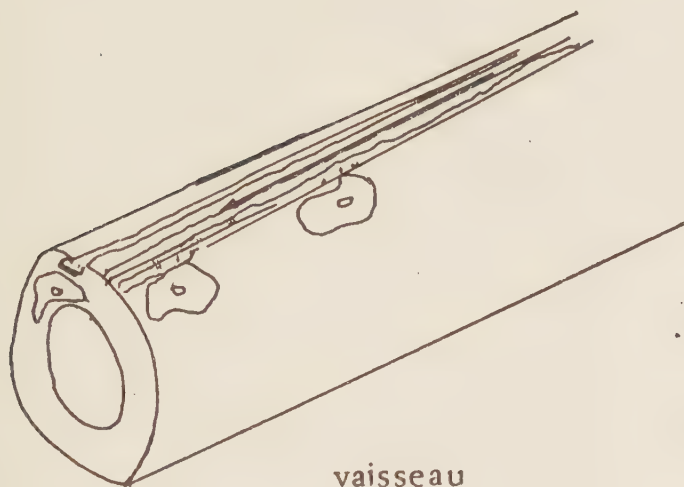
- Ils ont une activité spontanée

Lorsque l'on met en parallèle l'activité électrique et mécanique de ces muscles unitaires, on constate la mise en évidence de contractions rythmiques spontanées, accompagnées par des variations de potentiels. Comme FUNAKI (43) l'a montré, il n'y a pas de lien absolu entre l'activité mécanique et électrique, on peut observer la première en l'absence de potentiel d'action. On peut admettre qu'à chaque instant dans les muscles unitaires un certain nombre de cellules jouent le rôle de "pace maker", elles entrent en contraction et peuvent dès lors, propager l'excitation aux cellules voisines par un mécanisme qui est probablement indépendant des fibres nerveuses parallèles aux fibres musculaires lisses.

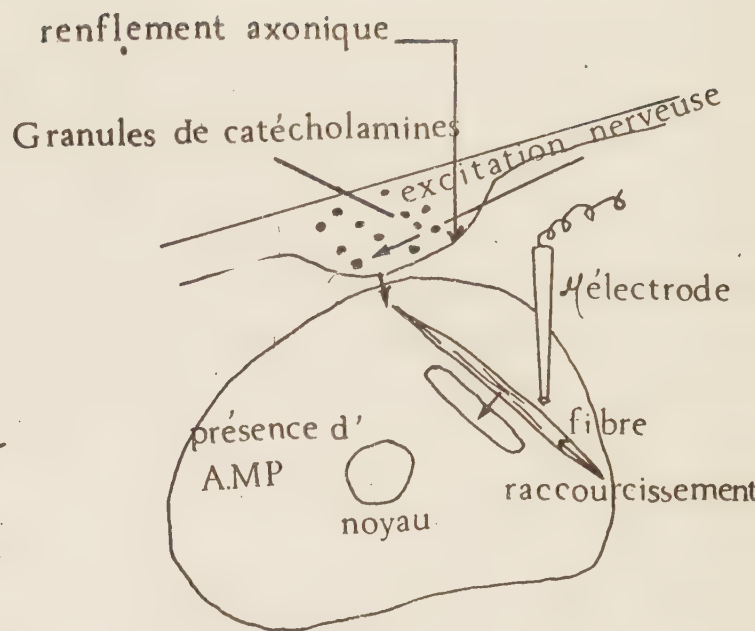
- qui n'est probablement pas lié à la traction mécanique de fibre à fibre.

MUSCLES MULTI UNITAIRES

selon Bozler



vaisseau



cellule musculaire lisse

Réponse à une seule volée d'influx

Insensibilité à l'extension brutale
au $Cl_2 Ba$

Pas d'activité spontanée
Conduction nerveuse

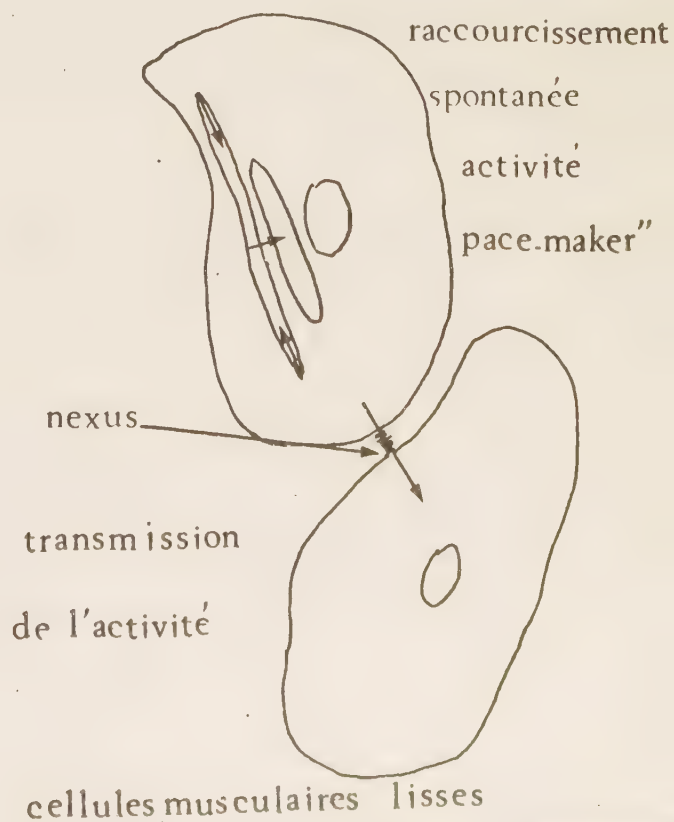
Nécessité de nombreuses volées d'influx

Sensibilité à l'extension brutale
au $Cl_2 Ba$

Activité spontanée



vaisseau



MUSLES UNITAIRES

- qui ne se fait vraisemblablement pas par l'intermédiaire d'un médiateur chimique.

- mais qui est probablement lié à une inter-conduction électrique qui semble se faire au niveau de ponts cellulaires particuliers appelés nexus par DEWEY et BARR (37).

Le muscle lisse apparaît en fin de compte comme un syncytium fonctionnel avec la nécessité de sommations intercellulaires pour permettre la propagation.

Avec FOLKOW (41) on peut admettre que les artères musculaires d'un certain calibre, seraient plutôt constituées par des muscles multi-unitaires et leur activité serait déclenchée seulement par le truchement des nerfs vasomoteurs ou par l'ambiance humorale réalisée au contact cellulaire par des substances apportées de l'extérieur.

A l'opposé, sur les petits vaisseaux, le mécanisme qui semble prédominer serait semblable à ceux observés sur les muscles unitaires, avec un tonus non neurogène et des phénomènes myogènes. En effet sur les petits vaisseaux, on a mis en évidence des contractions rythmiques spontanées. JOHANSSON et BOHR (55).

Il existe une réponse aux étirements passagers qui explique probablement en grande partie le réflexe d'autorégulation de BAYLISS (9) voir ci-après.

Les travaux de JOHANSSON et LJUNG (57) en particulier ont permis de dissocier dans l'étude du système artériolaire, ce qui peut revenir à la conduction myogène (bloquée par l'hyperosmolarité), et à la conduction neurogène (bloquée par les anesthésiques locaux).

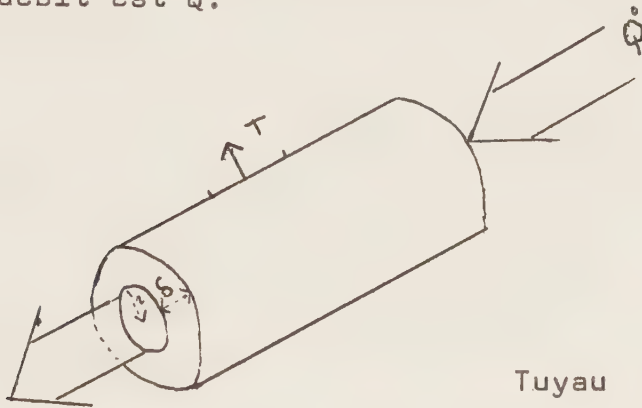
Les mécanismes responsables de la synchronisation de l'activité spontanée, ne sont pas bloqués par les anesthésiques locaux, ce qui prouve que nous étudions essentiellement ces mécanismes dans notre expérimentation. Les nerfs influencent la fréquence et l'amplitude des contractions phasiques ainsi que la concentration en catécholamines locales, mais ni l'une ni l'autre de ces conditions ne sont indispensables à l'initiation et à la propagation de l'activité. Si les catécholamines ont à l'évidence une action inotrope positive, dans un grand nombre de cas en agissant sur les éléments séparés, on peut admettre ainsi qu'il existe une véritable action chronotrope sur l'activité "pace maker" de ces cellules unitaires, et une activité dromotrope sur la propagation des influx d'une cellule à l'autre. L'action de l'adrénaline à doses de plus en plus grandes entraîne des ondes rythmiques de contractions qui tendent à fusionner en un tétanos. Les Alpha bloquants relâchent le tonus initial induit par l'adrénaline, cette relaxation peut-être éliminée par action des bloquants des récepteurs Béta, tel que l'indéral qui transforme cette relaxation en une vaso-constriction.

- Moyens d'étude de la vaso-motricité

- Approximation théorique.

La résistance d'un lit vasculaire peut-être considérée comme la résistance d'un vaisseau équivalent représentant la résistance et la distensibilité de tout le lit vasculaire :

considérons le schéma classique : où un tuyau de longueur l , d'épaisseur δ est parcouru par un liquide dont le débit est $\dot{Q}$.



(Fig.1)
Tuyau de longueur l .

Le gradient de pression P sous lequel le liquide parcourt le segment vasculaire donné de longueur l . (représentant l'ensemble du lit vasculaire de l'organe considéré) est égal à $P_1 - P_2$, $P_1 - P_2$ est la chute de pression liée aux frottements dans le vaisseau.

On peut écrire selon la loi de Poiseuille :

$$\dot{Q} = \frac{1}{9} \left(\frac{11}{8} \times \frac{r^4}{l} \right) \Delta P$$

$\dot{Q}$, $\frac{1}{9}$ et ΔP caractérisant le contenu

$\frac{r^4}{l}$ caractérise le contenant : la paroi vasculaire.

La loi de Poiseuille peut s'écrire également :

$$\dot{Q} = \frac{1}{R} \times \Delta P \quad R = \text{résistance}$$

Le débit dépend donc pour une pression donnée de l'inverse de la résistance, celle-ci est liée à l'activité des fibres musculaires lisses et à l'élasticité du vaisseau en général. Nous avons étudié pour un débit imposé $\dot{Q}$ le niveau de pression correspondant qui est lié à la résistance qu'offre le vaisseau au passage des liquides de perfusion.

La tension

(Une force qui s'exprime en dynes/cm de longueur de vaisseau) est la force qui tend à écarter sur l'unité de longueur donnée, la paroi vasculaire.

Selon la loi de Laplace qui définit cette tension on peut écrire :

$$T = P \times \frac{r}{\delta}$$

P = pression produite par le liquide de perfusion = pression transmurale

r = rayon du vaisseau

Pour une pression transmurale donnée la tension d'un vaisseau est proportionnelle à son rayon

δ = l'épaisseur peut être négligée

La loi de Laplace s'écrit alors

$$T = P \cdot R$$

De plus si l'on considère le coefficient y d'élasticité pour une elongation $\mathcal{E}$ telle que $\mathcal{E} = \frac{\Delta r}{r_0}$,

(r_0 = rayon au repos)

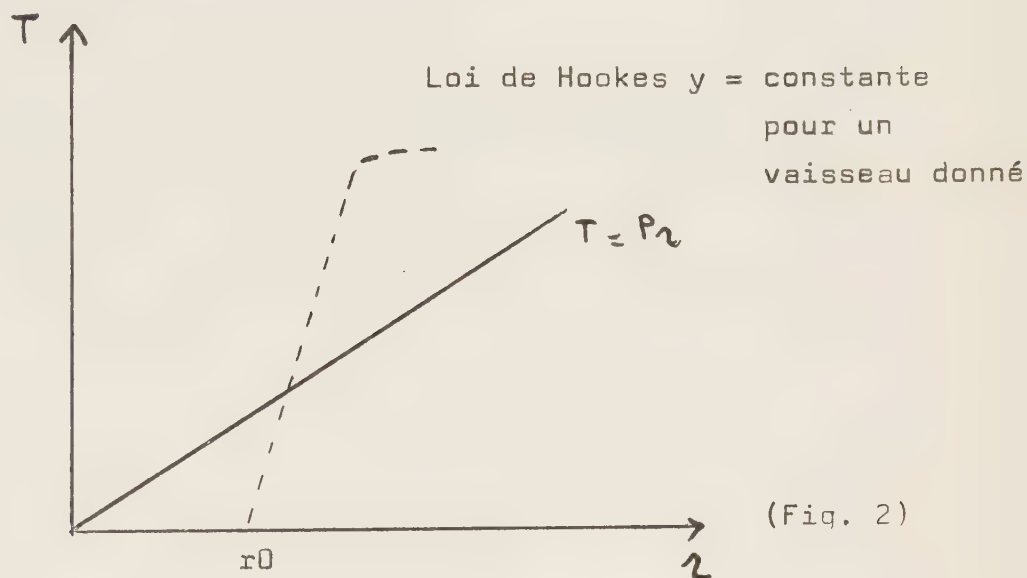
selon la loi de Hookes on peut écrire :

$$T = \mathcal{E} \times y$$

Si l'on tient compte alors du coefficient de viscosité R on peut alors écrire :

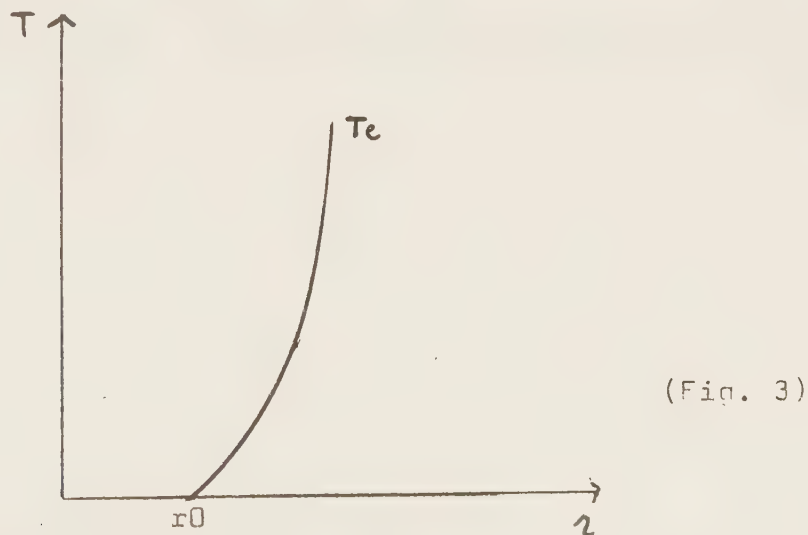
$$T = \mathcal{E} \cdot y + \frac{d}{dt} \times R$$

On peut donc représenter cette relation par la courbe suivante :



Relation tension rayon (diagramme élastique réel)

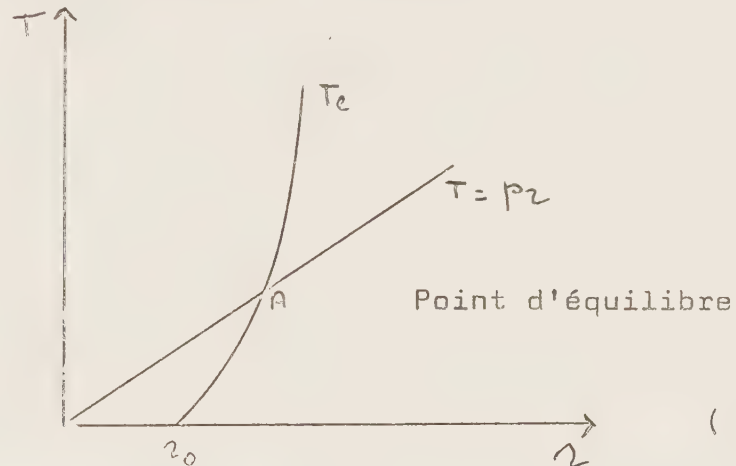
Si l'on établit un diagramme comme le précédent qui met en corrélation la tension et le rayon pour un vaisseau sanguin "mort", on n'obtient pas une droite comme dans la loi de Hookes mais une courbe à concavité tournée vers l'axe des tensions.



Le module d'élasticité augmente avec r , ce qui s'explique par le fait que lorsque l'on distend un vaisseau, et que son rayon croît, on met d'abord en tension les fibres élastiques, puis

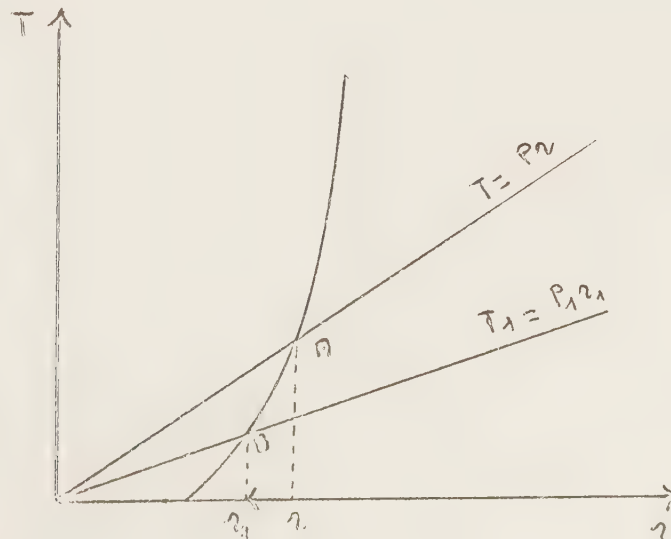
par la suite les fibres collagènes.

Ainsi apparaît la notion d'équilibre. Si pour une pression donnée on trace sur le diagramme représentant la loi de Laplace ($T = P_r$), le diagramme élastique réel (qui fait correspondre la tension au rayon), on remarque que ces deux courbes se coupent au point A appelé point d'équilibre.



(Fig. 4)

Le point d'équilibre définit le point pour lequel la loi de Laplace est satisfaite, ainsi que le diagramme d'élasticité réel.



(Fig. 5)

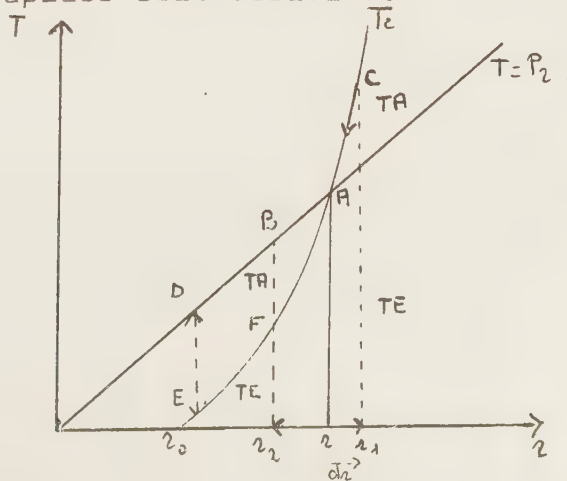
Si la pression varie, (diminue par exemple) on obtient alors une ~~droite~~ nouvelle définissant la loi de Laplace (pour cette nouvelle pression). Il y a alors un nouveau point d'équilibre B qui correspond à un rayon r_1 inférieur à r puisque la pression a diminué. (Fig. 5)

Si r a augmenté de (dr) , le rayon est alors égal à r_1 sans que la pression change. La tension élastique a augmenté, elle est définie par l'ordonnée du point C sur l'axe des tensions. On voit que cette tension élastique est supérieure à celle requise pour l'équilibre, il y a donc tendance à ce que le rayon diminue pour retrouver sa valeur initiale. (Fig. 6)

Mais dans un vaisseau, en réalité, à la tension élastique, s'ajoute une tension active représentant le tonus vaso-moteur des fibres musculaires lisses de la paroi vasculaire.

Dans ce cas, si le vaisseau se contracte le rayon passant de r à r_2 , la tension totale est représentée par l'ordonnée du point B. Elle correspond à la somme de la tension élastique représentée par $Fr_2 = TE$ et de la tension active BF. (Fig. 6)

La tension active se définit donc par la tension qu'il faut ajouter à la tension élastique, lorsque le vaisseau se contracte, et que son rayon diminue, pour que la loi de Laplace soit vérifiée.



(Fig. 6)

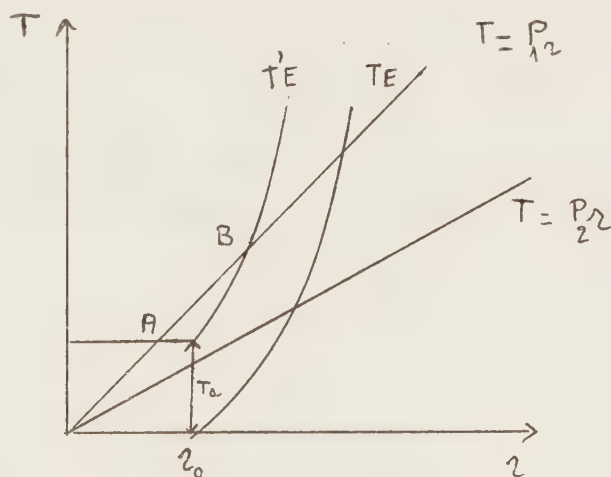
Si maintenant la tension active augmente et qu'elle devienne égale à $DE = TA$, le rayon devient presque nul. Une petite augmentation de tension active modifie beaucoup le rayon.

Quand un vaisseau se contracte, sans que la pression de perfusion ne varie (même droite de Laplace) la tension générale diminue, la tension élastique diminue beaucoup et la tension active augmente.

La relation tension active en fonction du rayon est compliquée.

En conclusion, si la tension transmurale est demeurée constante et si la tension active a progressivement augmenté, il existe une valeur critique de cette tension pour laquelle le vaisseau est pratiquement fermé.

Dans ces conditions, si on ajoute à la tension élastique une tension active constante (représentant un tonus vaso-constricteur constant) on obtient le diagramme suivant.



(Fig. 7)

La droite de Laplace (pour une pression transmurale P_1) coupe la courbe tension élastique en deux points A et B. Le point A représente un équilibre instable qui n'a pas de signification réelle. (Fig. 7)

Si la pression transmurale atteint une valeur P_r la droite de Laplace est alors tangente à la courbe tension élastique. P_r représente la pression critique de fermeture du vaisseau. Pour une valeur de pression inférieure à P_r il n'y a plus de point d'intersection avec la droite de Laplace et aucun équilibre n'est possible.

Après avoir discuté ces données physiques théoriques, nous allons exposer comment nous pouvons, pratiquement, réaliser les courbes $T = f(r)$.

Deux techniques sont utilisées :

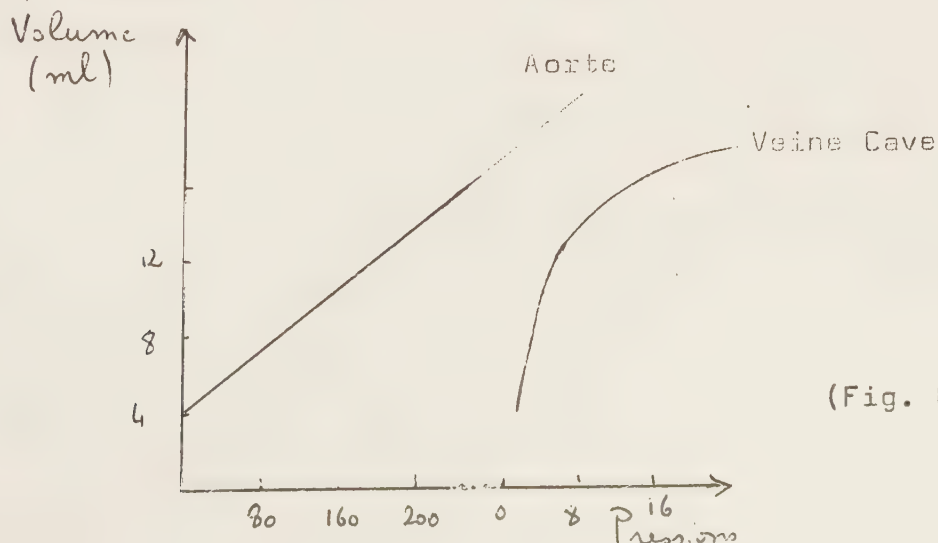
- 1) en établissant une relation volume - pression
- 2) en établissant une relation débit pression, c'est la méthode que nous avons adoptée.

Relation volume-pression

A un morceau de vaisseau isolé, on impose une pression de perfusion, et on peut mesurer son volume par pléthysmographie.

$$\text{Volume} = \pi r^2 l.$$

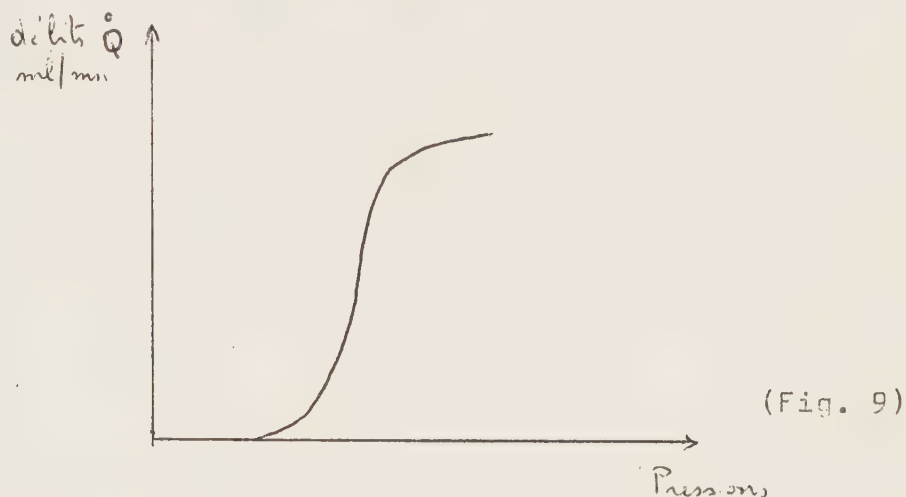
Cette formule permet à partir du volume, d'établir le rayon du vaisseau, puisque l , sa longueur, peut être considérée comme **constante**. D'autre part on sait que $T_e = P_r$. On peut donc tracer le diagramme tension élastique pour un vaisseau élastique isolé en fonction de son rayon.



(Fig. 8)

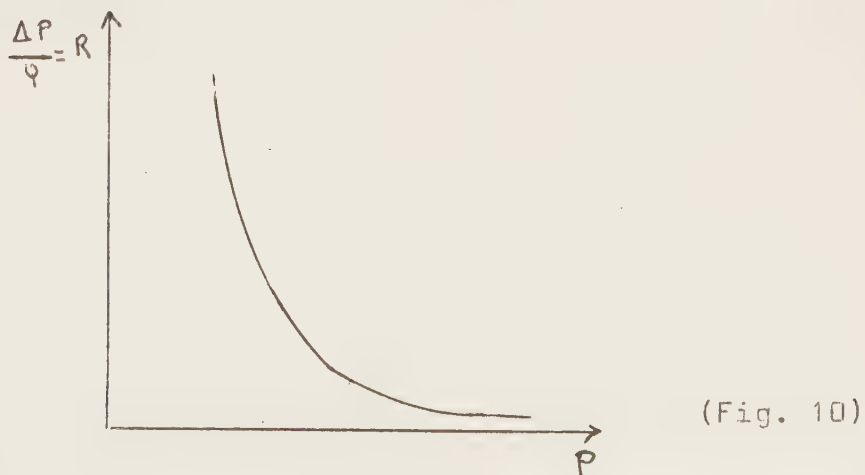
Relation débit/pression

A un morceau de vaisseau isolé on impose une pression de perfusion et on peut mesurer le débit correspondant $\dot{Q}$.
On obtient une courbe de ce type



A partir de la relation $\dot{Q} = f(p)$ on peut établir :

$$\frac{\Delta P}{Q} \text{ par rapport à } p.$$



D'après la loi de Poiseuille :

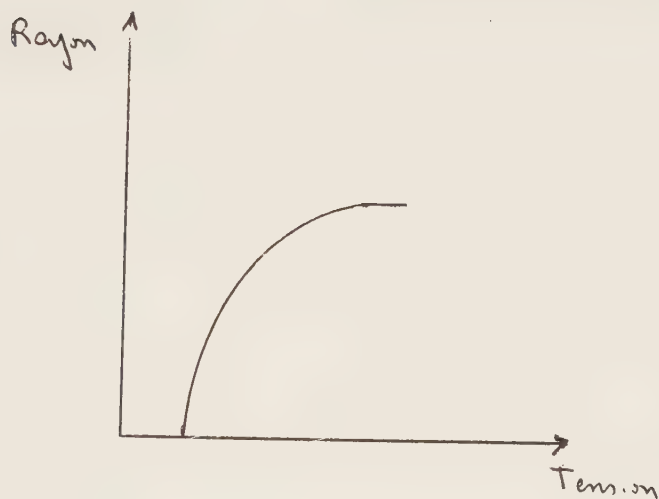
$$\dot{Q} = \frac{1}{R} \cdot \Delta P$$

d'où $\frac{\Delta P}{Q} = R$ résistance du vaisseau.

Cette loi s'écrit également :

$$\dot{Q} = \frac{1}{r} \times \frac{\pi}{8} \times \frac{r^4}{l} \quad P$$

On peut donc exprimer le rayon en fonction de la pression.



(Fig. 11)

et atteindre la relation :

$$T . (\text{tension} + \text{tension élastique})$$

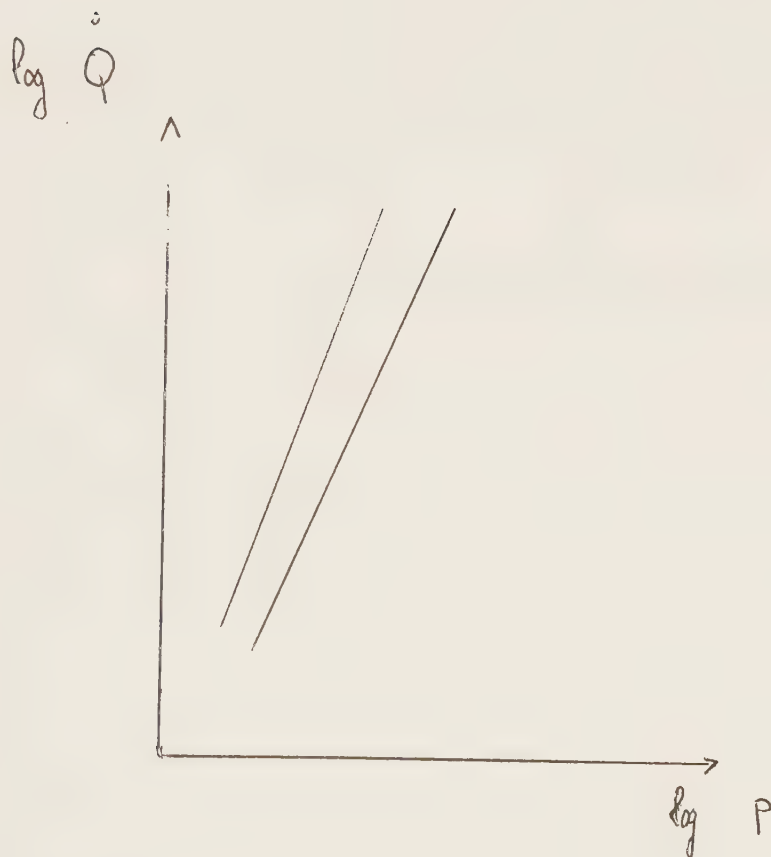
en fonction du rayon.



(Fig. 12)

En réalité il est toujours compliqué de faire correspondre à une relation $\dot{Q} = f(p)$ une relation tension élastique + tension active en fonction du rayon.

Il est plus simple de considérer la relation entre le débit et la pression qui s'exprime selon une relation du type : $\dot{Q} = K \cdot p^n$



(Fig. 13)

Droites correspondant à deux substances différentes.

soit en coordonnées logarithmiques :

$$\log Q = A + n \log P \text{ représentée par une droite.}$$

Dans ces conditions on peut exprimer la notion de résistance par un chiffre correspondant à une pression donnée ; on admettra que les résistances ont augmenté si à une pression fictive, de 75 mm de Hg par exemple on constate que le débit a diminué pour une substance, et celle-ci est dite alors vaso-constrictrice.

On peut aussi utiliser la pente de la droite exprimant la corrélation en coordonnées logarithmiques. Cette pente étant d'autant plus grande que la résistance est plus élevée. C'est cette deuxième manière d'exprimer les faits que nous avons choisie.

Techniques Utilisées pour l'étude de la vasomotricité in vitro.

- Techniques par observation :

microscopique avec mise en corrélation des paramètres hémomécaniques, PETERSON et WIEDERHIELM (74) on mesure la taille du vaisseau, son élasticité, son volume etc... on peut dans ces conditions étudier l'action des substances humorales

- Techniques du zéro de BURTON et STINSON (22)

Nous avons vu sur la figure 6 (page 66) que si la tension active augmente, le rayon diminue. Dans ces conditions il y a modification de la tension élastique, il est donc difficile d'évaluer la tension active. La technique de Burton consiste à établir à l'extérieur du vaisseau étudié une dépression considérable (en réalisant le vide autour du tissu), la pression transmurale a changé, et on établit la différence de pression nécessaire pour obtenir le rayon initial. Dans ces conditions la diminution de pression transmurale correspond à la tension

active $T_A = -r \times \Delta P$

- Techniques de perfusion à pression imposée et mesure des variations de débit correspondant ou à débit imposé et mesure des pressions correspondantes.

Selon BURTON (21), la méthode du flux imposé donne des résultats linéaires près de l'origine (ce qui se rapproche de la technique de zéro du Burton).

Donc pratiquement, la méthode du flux imposé devrait être choisie, de préférence à la première méthode. Mais, pour avoir une sensibilité maximum, pour une substance pharmacologique, vaso-active, la méthode à pression constante, donne de meilleurs résultats.

4) Rôle du tissu adjacent. Notion de micro-circulation.

La région artériolaire peut être considérée comme étant liée à l'homéostasie de l'organisme dans son ensemble par l'intermédiaire du système nerveux végétatif et de ses réactions, contribuant à la stabilisation de la tension artérielle en général. D'autre part, le fonctionnement du lit vasculaire est intégré à la structure de l'organe dans son ensemble. S'il faut considérer les capillaires et les sinusoides comme faisant partie du système circulatoire dans son ensemble, on peut dire également que les capillaires du muscle cardiaque du rein, sont partie constituante de l'organe lui-même. Le glomérule du rein par exemple est une illustration parfaite de ce que nous venons d'énoncer KNISELY (69). On tend à l'heure actuelle à rassembler sous le terme de micro-circulation la fonction du lit vasculaire terminal où les vaisseaux présentent un diamètre de 100 microns ou même moins. Tout se passe comme si la stabilisation de la pression capillaire était l'un des buts principaux de cette micro-circulation : il existe une tendance intrinsèque de l'organe ou de la structure perfusé à maintenir constant le flux sanguin en dépit des changements de la pression artérielle. En aval de l'artériole siège le lit capillaire proprement dit, ce lit doit être assez imperméable pour retenir les cellules et les protéines mais suffisamment perméable pour permettre les échanges d'un organe à un autre. Nous n'insisterons pas sur ce fait.

Il est maintenant admis, que le lit capillaire est capable de modifications de son calibre dues :

- à une juxtaposition de cellules musculaires lisses dans certaines régions du capillaire (sphincters précapillaro-capillaires)
- ou à une contraction possible des cellules endothéliales

ZWEIFACH (102).

On peut accepter avec HARDAWAY (49) la théorie selon laquelle, lorsque les artérioles sont correctement ouvertes et que le sang qui les perfuse est correctement oxygéné, 80% des capillaires sont normalement fermés et les 20% restant ouverts contribuent au "ravitaillement" des cellules qui les bordent. Les capillaires peuvent s'ouvrir par un système de "rotation". La constriction et la relaxation rythmique des sphincters précapillaires et du muscle lisse artériolaire peuvent être appelés "vasomotion", selon l'expression anglo-saxonne. La fréquence de ces mouvements, la durée relative des phases de constriction et de dilatation déterminent la perfusion réelle des tissus. La constriction et la dilatation dépendent du tonus artériolaire d'origine nerveuse, des hormones apportées par le courant sanguin et de la concentration locale en métabolites d'origine tissulaire.

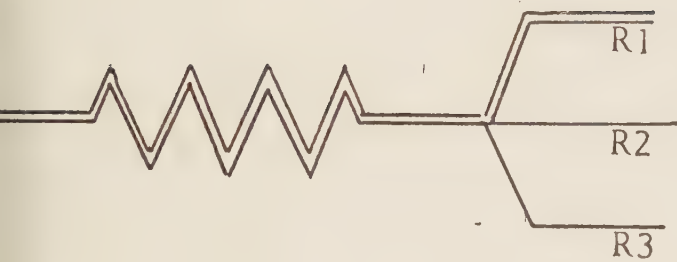
Les mastocytes présents qui sécrèteraient de l'histamine à l'anoxie, entraîneraient l'ouverture de sphincters précapillaires (l'histamine est immédiatement inactivée dans le sang).

L'artériole et les sphincters capillaires ont des mécanismes différents qui ne sont pas soumis aux mêmes contrôles. On conçoit qu'une brusque vaso-constriction entraîne une diminution d'apport d'oxygène au niveau des tissus, ce qui peut donc retentir sur les mécanismes vaso-moteurs locaux. Ces mécanismes ne font que refléter finalement l'oxygénation et la nutrition adéquates des cellules parenchymateuses bordant les boucles capillaires. A chaque instant, la perfusion d'un tissu ou d'un organe donné, représente un compromis entre le tonus vaso-moteur imposé par les réactions de l'organisme dans son ensemble et les réactions locales du tissu soumis aux variations éventuelles de perfusion. Il faut souligner les particularités qui conduisent à décrire les circulations locales qui possèdent chacune leur propre régulation, in vivo et dans les conditions

Résistances Arteriolaires & Capillaires

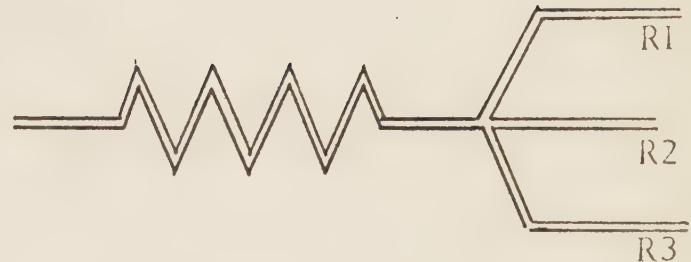
selon HARDAWAY

Tissus en Normoxie



Résistances arteriolaire R_a capillaire R_c

Tissus en Anoxie



Résistances arteriolaire et capillaire R_a R_c

$$\frac{1}{R_c} = \frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2} + \frac{1}{R_3}$$

1 shunt ouvert sur 3 par roulement

$$R_2 = R_3 = \infty$$

$$\frac{1}{R_c} = \frac{1}{R_1} + \frac{1}{\infty} + \frac{1}{\infty}$$

$$\frac{1}{R_c} \approx \frac{1}{R_1}$$

$$R_c \approx R_1$$

Résistance totale $= R = R_a + R_c$

$$R = R_a + R_1$$

Tous les shunts ouverts

$$R_1 = R_2 = R_3 = \epsilon$$

$$\frac{1}{R_c} = \frac{1}{\epsilon} + \frac{1}{\epsilon} + \frac{1}{\epsilon}$$

$$\frac{1}{R_c} = \frac{1}{\epsilon}$$

$$R_c = \epsilon$$

Résistance totale $= R = R_a + R_c = R_a + \epsilon$

$$R = R_a$$

physiologiques.

Au niveau du mésentère et du rein, s'exercent avec le maximum d'intensité les réactions vaso-constrictrices au cours du choc ou du collapsus par exemple. On connaît, au niveau du rein, des systèmes médullaires cortico-dilatateurs (la médulline et le système rénine-angiotensine) qui imposent au reste de l'organisme une vaso-constriction.

Au niveau du muscle. Avant le début de l'effort physique, il y a un réflexe anticipateur d'origine sympathique et surrénalienne qui entraîne une vaso-constriction généralisée sauf dans les territoires musculaires où il y a libération de métabolites acides déclenchant à ce niveau une vaso-dilatation.

Au niveau du cœur. Les catécholamines augmentent le travail des fibres myocardiques et sur les coronaires isolées (comme dans notre préparation) déterminent une vaso-constriction. ~~Tout se passe comme si~~, dans les conditions physiologiques, les métabolites libérés par l'activité du muscle cardiaque donnent lieu à une désaturation et à une lactacidémie du sinus coronaire qui annulent la vaso-constriction potentielle. Des considérations semblables illustreraient l'autonomie des territoires cutanés (rôle de la température), pulmonaires (rôle vaso-constricteur de l'anoxie aérienne, base de la congruence des zones perfusées avec les zones ventilées), cérébraux (dénusés de toute régulation végétative de la vasomotricité, l'ensemble des régulations concourant à la bonne irrigation du cerveau).

Lorsqu'on pratique des perfusions d'organes isolés, ces notions apparaissent essentielles puisqu'on ne teste pas uniquement la réactivité des boucles vasculaires, mais également celles des populations cellulaires adjacentes.

Nous n'avons pas voulu étudier la vaso-motricité des capillaires, ni laisser intervenir les cellules bordantes. Dans les conditions de relative anoxie dans lesquelles nous opérons, nous éliminons, la réactivité capillaire. Ainsi, (cf. figure page 43bis) les sphincters pré-capillaires étant ouverts sous l'action de cette anoxie relative, ne mesurons-nous que la résistance artériolaire. Il faut insister sur le fait que notre étude vise à réaliser l'inventaire des Alpha et Bêta récepteurs, de l'activité vaso-motrice qu'ils déterminent au niveau des quatre lits vasculaires choisis. Cela ne préjuge pas des actions vaso-motrices qui apparaissent dans l'organisme dans son ensemble.

5) Autorégulation

Problèmes posés par l'existence de l'autorégulation.

L'autorégulation du flux sanguin se définit comme le phénomène dans lequel les modifications de la pression de perfusion d'un tissu ou d'un organe n'aboutissent qu'à de petites modifications du flux sanguin

L'autorégulation s'accomplit au niveau du tissu ou de l'organe, elle ne nécessite pas de connexion nerveuse ou vasculaire, elle est caractérisée par une augmentation de la résistance au flux lorsqu'augmente la pression ou le débit de perfusion et vice et versa.

Ce phénomène a été décrit par BAYLISS (9) en 1902 et étudié par notre maître MALMEJAC (67).

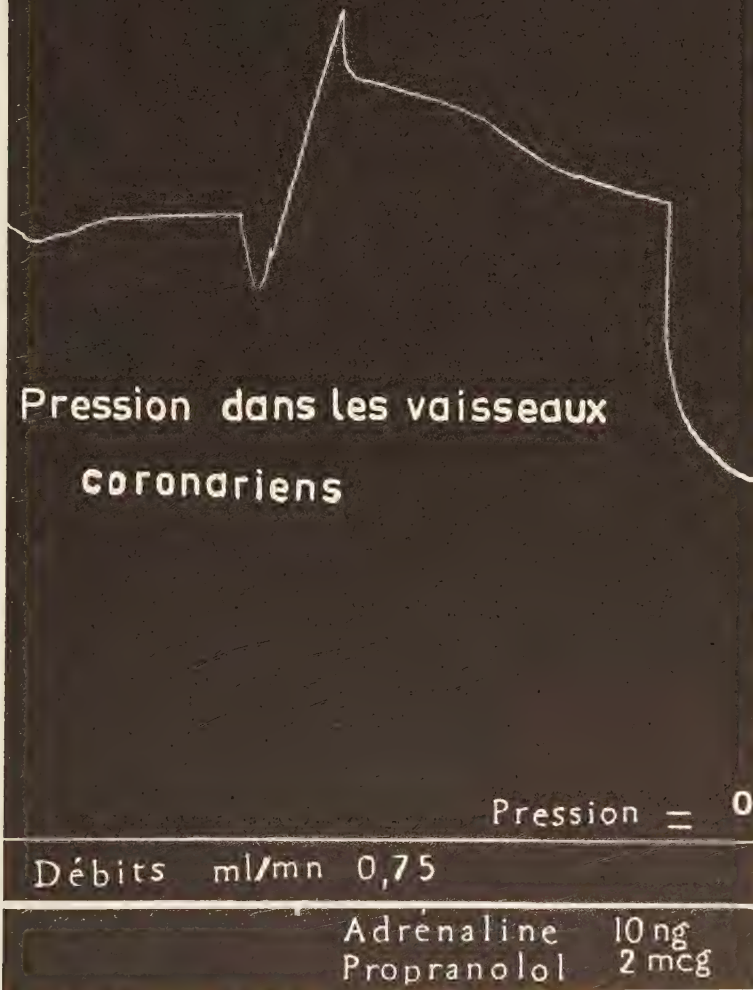
Les phénomènes d'autorégulation apparaissent dans deux conditions :

Si l'on change brusquement la pression de perfusion, le flux varie dans la même direction et presque immédiatement dans le sens opposé tendant vers sa valeur initiale. Ces modifications sont particulièrement nettes si l'on passe d'un palier de perfusion relativement bas, par exemple 0,1 ml/mn, à un palier élevé, l'autorégulation se marque alors par un crochet, par une pointe, suivie d'un palier de stabilisation à un niveau situé plus bas.

Mais l'autorégulation apparaît également si l'on établit une courbe mettant en corrélation la pression et le débit. MOSHER et ROSS (69) ont ainsi mesuré le débit coronaire aux différentes pressions de perfusion réalisées par un dérivateur à partir de la grande circulation à travers une pompe perfusant un vaisseau coronaire distal.

EXP du 13 Février 1967

RAT ♂ 160 g

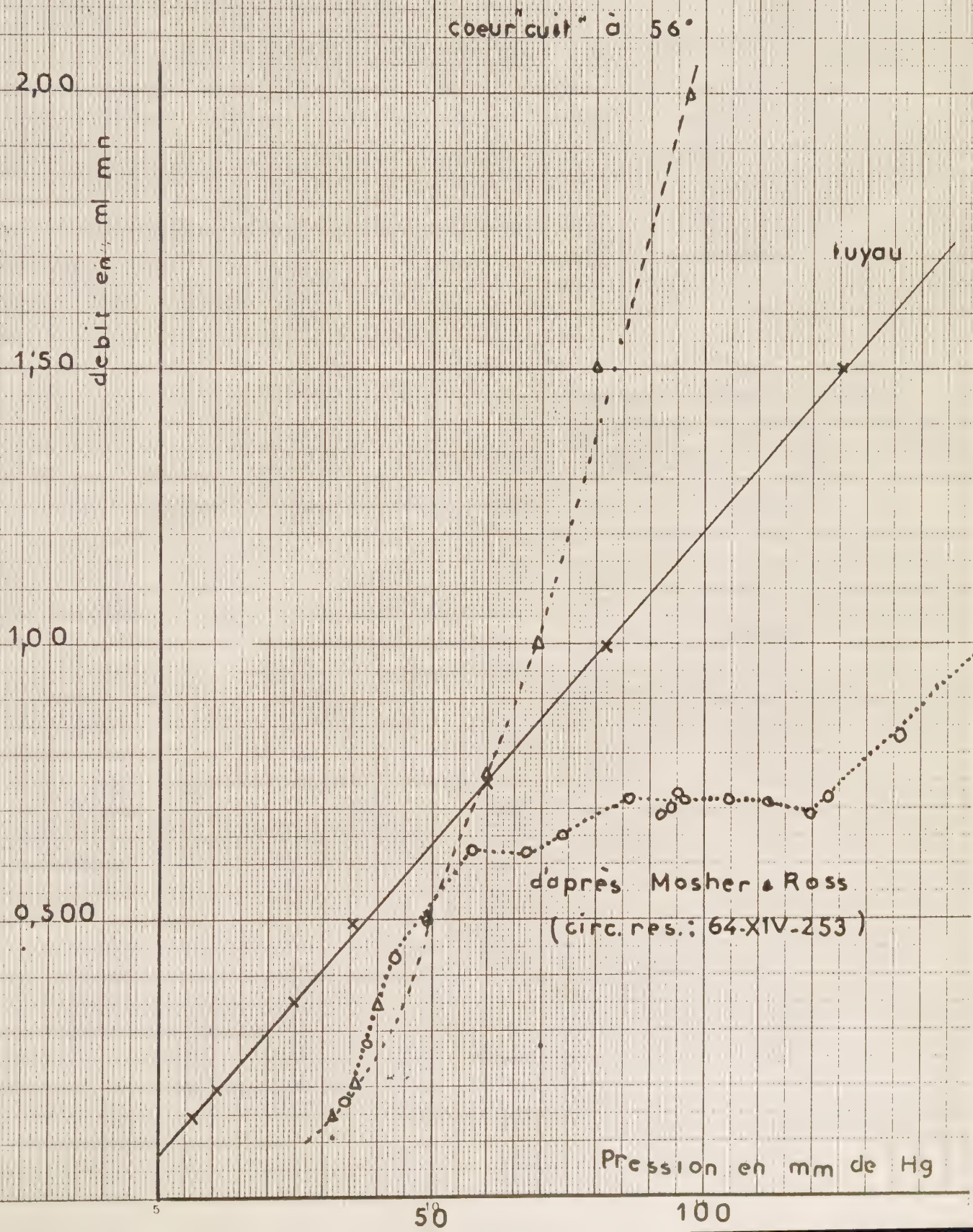


Exemple d'un Phénomène d'autorégulation

Dans ces conditions (cf. schéma page 47ter) on constate qu'en coordonnées arithmétiques, pour une certaine gamme de pressions, situées entre 30 et 60 mm de Hg, il existe une augmentation du débit grossièrement parallèle à la pression puis pour toute une gamme de valeurs situées entre 60 et 120 mm de Hg, le débit n'augmente plus malgré l'augmentation de pression. Passée cette pression limite de 120 mm de Hg on retrouve une augmentation du débit parallèle à celle-ci. Il est intéressant de comparer la courbe de MOSHER et ROSS avec un diagramme faisant correspondre les débits aux pressions d'une part pour un tuyau rigide, d'autre part pour les vaisseaux coronaires d'un coeur dévitalisé par un séjour d'une dizaine de minutes dans un bain à 56°. On n'obtient pas de palier comme lorsqu'il s'agit de vaisseaux vivants (cf. schéma page 47ter).

Si l'on calcule les résistances en fonction de la pression, on voit que lorsqu'il s'agit d'un tuyau rigide les résistances augmentent rapidement quand le débit augmente, puis se stabilisent en définissant la véritable résistance hydrodynamique du tuyau. Lorsqu'il s'agit d'un coeur dévitalisé "cuit" l'élasticité persistante des vaisseaux se manifeste par une diminution de résistance, et se stabilise pour une valeur de l'ordre de 70 mm de Hg. La spectaculaire modification des résistances lors du phénomène d'autorégulation apparaît tout spécialement dans cette analyse graphique des résultats. On constate, comme il est classique de l'affirmer, depuis les travaux de BURTON, en particulier, que les points dessinant la relation débit pression pour un coeur "cuit" (non vivant, mais non dépourvu d'élasticité) s'alignent en coordonnées logarithmiques, suivant une droite. Par contre si l'on considère un coeur vivant, les phénomènes d'autorégulation peuvent apparaître pour des pressions et des débits variés.

Debit / Pression



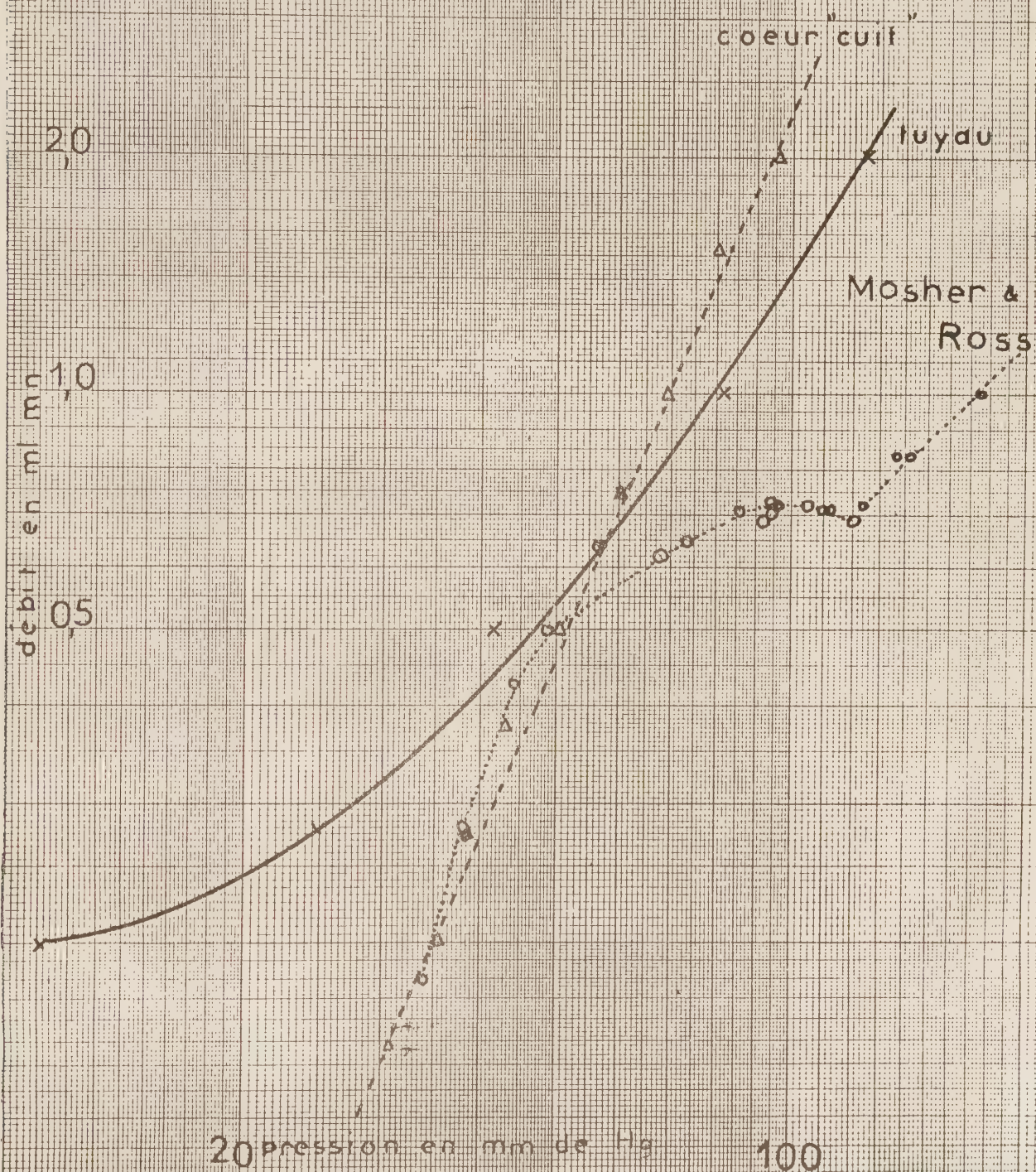
Nous n'insisterons pas ici sur les différentes théories proposées pour expliquer l'autorégulation.

Nous pensons que la rapidité avec laquelle les phénomènes d'autorégulation sont capables d'apparaître, en particulier lorsque l'on change brusquement les conditions de perfusion, sont peu favorables aux hypothèses qui font intervenir les modifications de pression des tissus péri-vasculaires, ainsi que l'action de substances métaboliquement actives (vaso-dilatatrices). Un tracé comme celui de la page(47bis)est tout à fait en faveur de la théorie myogène cf. l'article de JOHNSON (58).

Quoi qu'il en soit nous nous sommes efforcés d'éliminer ce facteur, qui pour nous représente une cause d'erreur, en utilisant une gamme de débits relativement modestes. On peut supposer que ces débits se situent dans la partie linéaire de la courbe que nous avons tracée (selon MOSHER et ROSS) et que les pressions correspondantes ne dépassent pas la valeur de 70 mm de Hg.

Nous n'avons pas entrepris une étude systématique de l'apparition des phénomènes d'autorégulation suivant le lit vasculaire considéré. Les modifications de résistances consécutives aux variations brusques de débits apparaissent plus fréquemment dans les vaisseaux des lits coronaire et rénal, que lorsqu'il s'agit des lits mésentérique et musculaire.

Debit / Pression



5 bis) La tachyphylaxie

En étudiant l'action répétée de drogues nous nous exposons aux phénomènes de tachyphylaxie. La tachyphylaxie est une immunisation consécutive à l'injection de petites doses de substances pharmacologiques, comme l'ont dit les premiers CHAMPY et GLEY(26) ce qui entraîne une diminution ou une disparition de la réactivité biologique. On pense que ce phénomène se développerait parce qu'il y a saturation des sites récepteurs à la drogue étudiée KLAIRALLAH - PAGE et collaborateurs (61). Les amines adrénérgiques peuvent faire apparaître le phénomène de tachyphylaxie CHATONNET et VIAL (28) in CHEVILLARD (30). La tachyphylaxie apparaît lorsqu'on injecte longuement, à intervalles réguliers et rapprochés des drogues dans un même organisme. Le fait de travailler sur des organes isolés ne nous met pas à l'abri de la tachyphylaxie puisqu'elle a été également observée sur les parois des lits vasculaires, et sur les artères isolées de lapin (HANNA 48). Nous avons essayé de palier à ces inconvénients en faisant agir brièvement les drogues à étudier , à raison de quatre essais de 3 mn chacun avec une minute d'intervalle entre ceux-ci. Nous ne tenons compte en général que des premières valeurs de pression obtenues.

Nous n'avons pas étudié la tyramine, l'amphétamine et l'éphédrine qui ont un pouvoir tachyphylactisant bien supérieur à celui de l'adrénaline par exemple.

6) L'hypertension

Nos rats sont rendus hypertendus par la technique classique de PAGE, très souvent utilisée pour engendrer une hypertension expérimentale. Nous ne reviendrons pas ici sur cette technique qui est très simple.

Par contre, il n'a pas été dans notre propos d'étudier dans le détail les modifications physio-pathologiques engendrées par une hypertension expérimentale. Nous dirons simplement que nous avons remarqué chez les animaux hypertendus un épaississement des artérioles dû sans doute au passage de protéines de la média de l'artériole vers l'adventice de celle-ci, produisant des granulômes remarquables surtout sur les artères mésentériques, appelées alors modules mésentériques. Ces lésions artériolaires sont dûes : d'une part au travail plus important fourni par les cellules des parois des vaisseaux pour résister à la pression plus élevée du liquide de perfusion ; d'autre part au déséquilibre hydrominéral que l'on note chez les animaux hypertendus. Pour plus de détails, on peut se reporter notamment aux travaux de BAILLET (5) en particulier dans sa thèse.

Nous nous sommes simplement attachés à vérifier l'hypertension, par la mesure de la pression artérielle et l'étude des critères morphologiques.

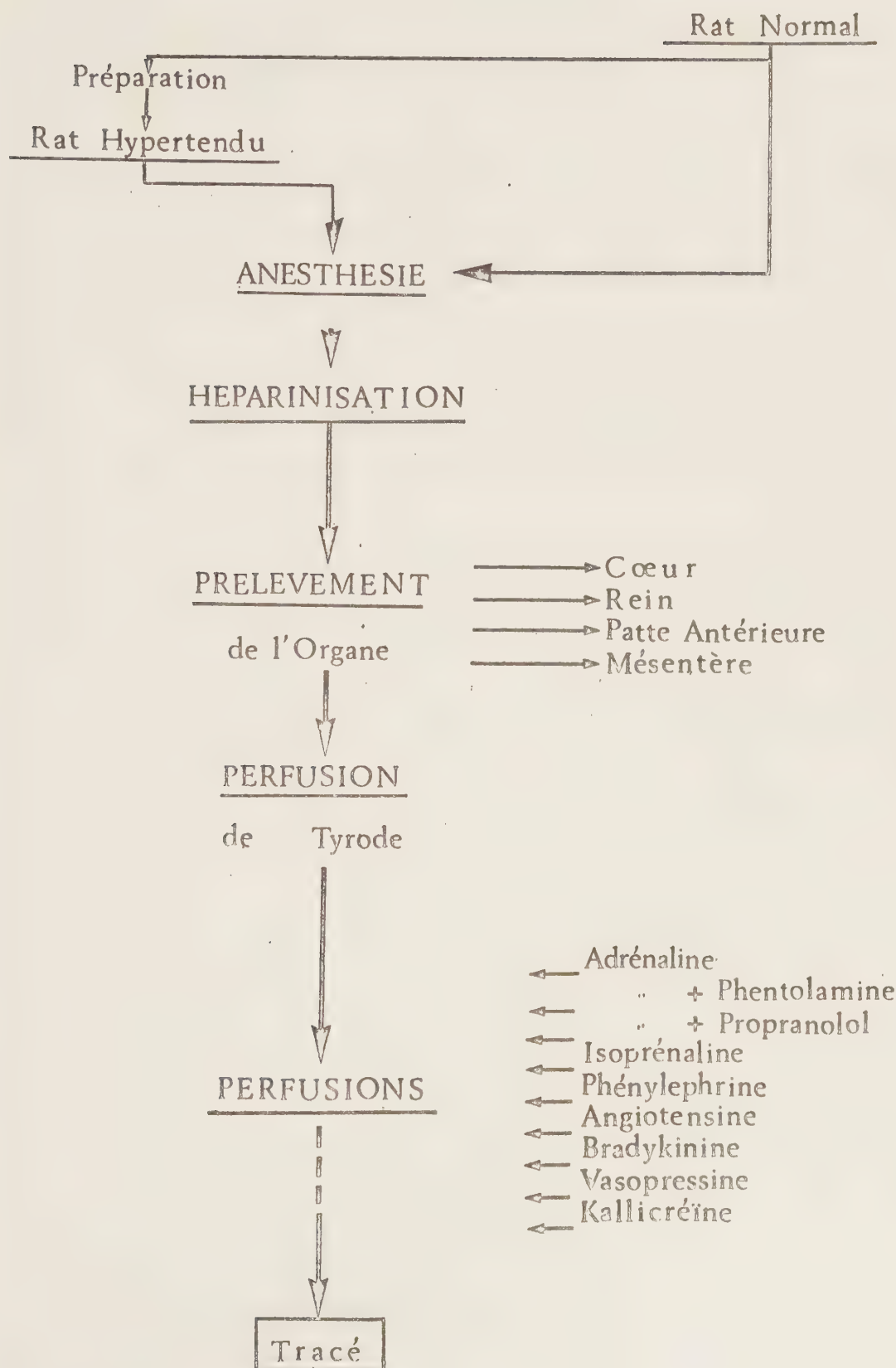
II

M A T E R I E L

E T

T E C H N I Q U E

Principales Etapes de l'Experience



A - DESCRIPTION

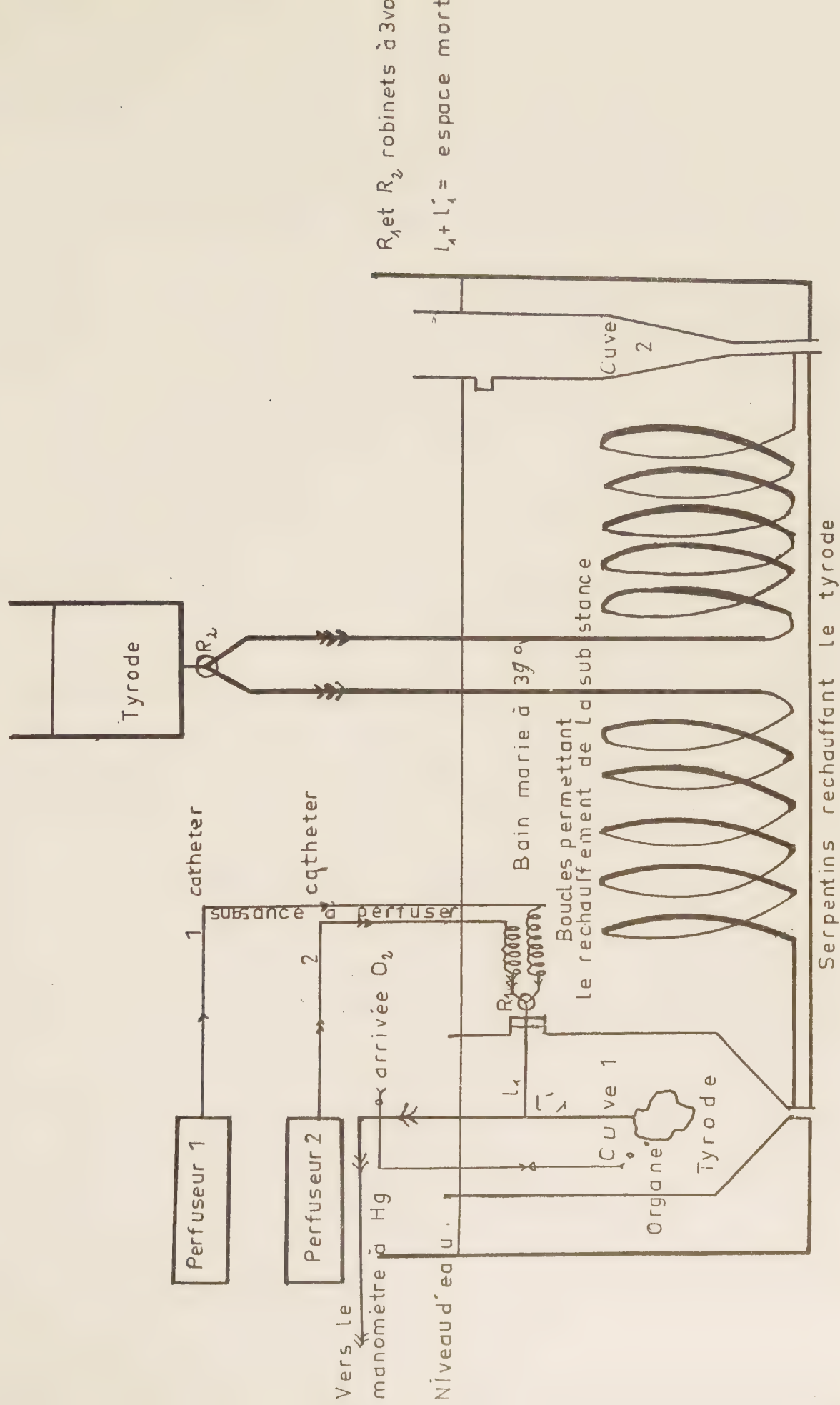
1) L'appareillage

L'appareillage comporte un bac thermostaté à organes isolés, avec deux cuves de volumes différents. Dans la cuve la plus petite sont placés des coeurs et des reins dont on étudie le système artériolaire. Dans la cuve la plus grande sont installés les lits musculaires striés (patte) et les lits mésentériques. Ces cuves peuvent être alimentées en Tyrode chauffé à la température de 39° par le passage dans un serpentin immergé dans le bac thermostaté. Ces cuves peuvent être vidées par un robinet situé à leur partie inférieure.

L'organe (le coeur par exemple) est perfusé avec du Tyrode grâce à un cathéter en polyéthylène de 2 mm de diamètre extérieur et de 1 mm de diamètre intérieur ; l'autre extrémité de ce cathéter est reliée d'une part à une seringue à débit constant (pompe type Braun) et d'autre part à un manomètre à mercure. Un stylet permet d'inscrire sur un tambour. A l'équilibre on peut donc enregistrer la pression obtenue pour différentes vitesses de perfusion.

Pour en étudier la vaso-motricité des vaisseaux il est nécessaire de les perfuser à température constante, c'est à dire à 39°. Dans ce but nous avons fait des spires au cathéter qui apporte le perfusé et nous l'avons fait tremper dans la cuve thermostatée afin que le Tyrode s'y réchauffe. De plus, afin de réduire au maximum l'espace mort qui existe entre le robinet R₁ et l'organe, nous avons placé celui-ci le plus près possible de l'organe c'est à dire juste avant l'entrée dans la petite cuve. Avant de mettre en place le système, nous prenons bien soin de purger le cathéter avec la solution que nous perfusions afin qu'il ne reste plus de substance pharmacologique utilisée précédemment.

DISPOSITIF EXPERIMENTAL



En fait nous utilisons deux perfuseurs Braun alternativement ce qui nous permet :

- d'une part de ne jamais interrompre la perfusion.
- d'autre part de pouvoir préparer tranquillement les solutions à étudier pendant que la première pompe perfuse l'organe.

Nous avons étudié successivement quatre types de lits vasculaires différents, chez le rat normal et le rat rendu artificiellement hypertendu.

Ces lits vasculaires sont :

- le lit coronaire
- le lit musculaire
- le lit mésentérique
- le lit rénal

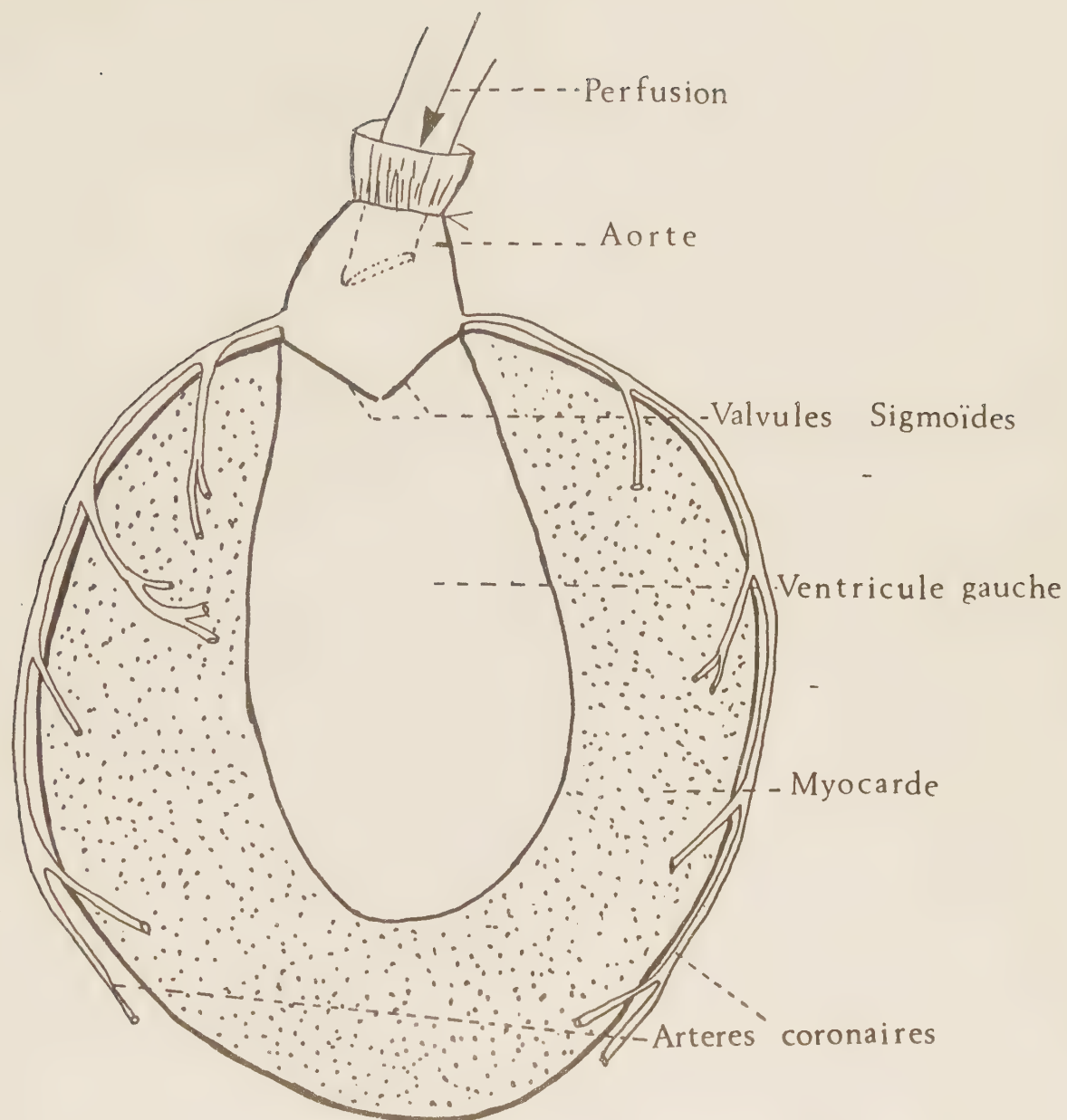
L'animal utilisé est le rat Wistar du commerce pesant 150 gr.

2) Préparation des lits vasculaires

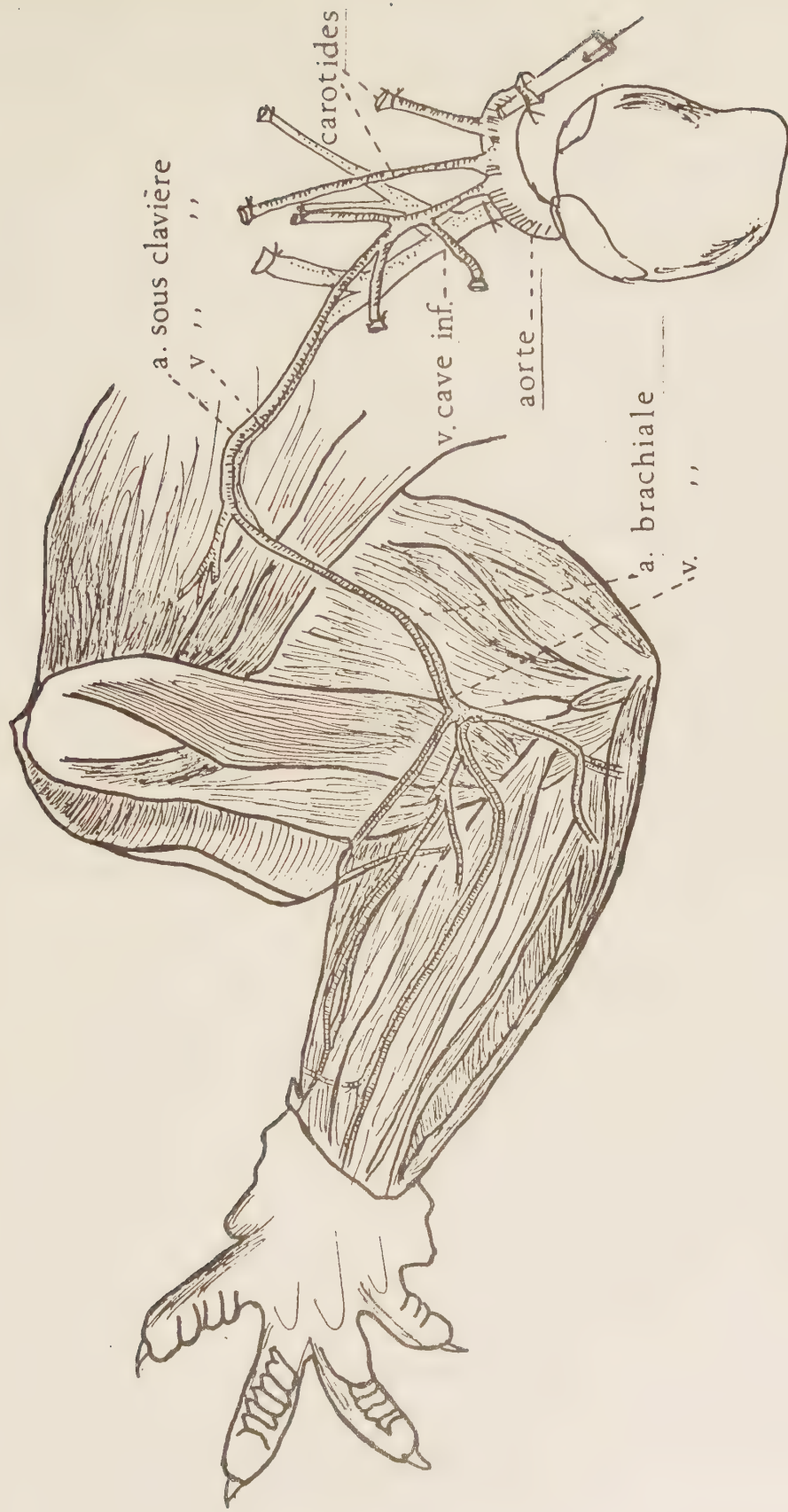
L'animal est anesthésié au Nembutal (50 mg/kg). L'organe à étudier est rapidement prélevé sur l'animal endormi, après héparinisation par voie intraventriculaire.

a) préparation du lit coronarien : (page 52bis)

Le coeur est détaché de ses pédicules vasculaires en gardant le premier centimètre de l'aorte dans lequel est introduit un cathéter en polyéthylène. Il faut prendre garde d'enfoncer trop profondément ce cathéter car il risquerait de léser les valvules sigmoïdes. Pour obtenir par l'aorte une perfusion correcte des coronaires, il faut absolument préserver l'intégrité de ces valvules, ce que nous vérifions en plaçant un cathéter dans la paroi transventriculaire : si les valvules ne sont pas respectées la pression de perfusion demeure nulle, et le liquide de perfusion passe par le ventricule et non par les coronaires. Le coeur ainsi isolé est relié au système perfuseur, et placé dans la cuve la



PREPARATION DU LIT CORONARIEN



PREPARATION DU LIT MUSCULAIRE STRIE

PATTE ANTERIEURE

plus petite contenant du Tyrode oxygéné, à 39°.

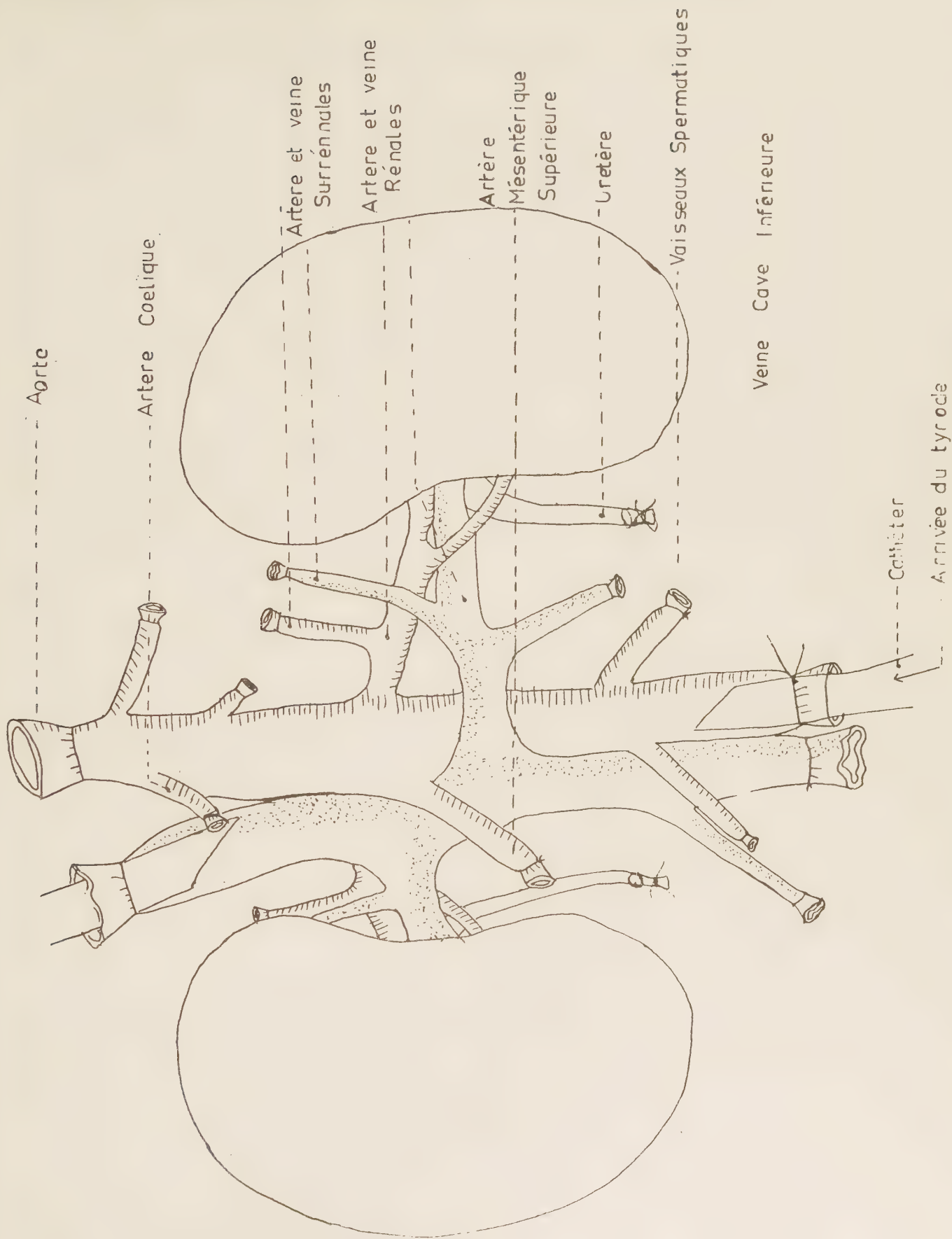
b) préparation du lit musculaire (strié) (53 bis)

Le lit musculaire choisi est la patte antérieure. Le rat est anesthésié et hépariné comme pour la préparation précédente.

La peau est sectionnée autour du poignet, décollée et rabattue jusqu'à l'épaule. En aucun cas nous ne testons la vasomotricité cutanée puisque la patte est écorchée. Les muscles thoraciques se rattachant à l'épaule sont soigneusement coupés entre deux ligatures, afin d'éviter les "fuites" de ces muscles lors de la perfusion. L'épaule est alors désarticulée. Un cathéter est placé dans l'artère sous-clavière par la crosse aortique, les ligatures de l'aorte et des autres troncs artériels partant de celle-ci, en aval du tronc brachiocéphalique, sont réalisées. La patte antérieure se trouve alors isolée par son pédicule vasculaire. Elle est installée dans la cuve à organes isolés et l'artère sous-clavière mise en rapport avec le système perfuseur.

c) préparation du lit rénal : (53 ter)

Après anesthésie et héparinisation, l'animal est ouvert largement par voie abdominale médiane antérieure et éviscéré afin d'atteindre le plan rétropéritonéal. L'aorte abdominale est liée au-dessous de l'abouchement rénal, ainsi que les artères mésentériques et le tronc coeliaque. L'aorte est dégagée jusqu'au diaphragme et cathétérisée au-dessus de l'abouchement rénal. Elle est sectionnée, décollée et attirée vers l'avant entraînant ainsi les reins hors de la loge rénale. Ceux-ci ne sont plus alors solidaires de l'animal que par les uretères qui sont à leur tour sectionnés. Le système veineux n'est pas respecté, à l'exception des préparations qui sont conservées par le procédé que nous étudierons plus loin (cf. page 64)



d) préparation du lit mésentérique : (page 54 bis)

Après ouverture de l'abdomen par voie médiane, et résection du colon antérieur, l'intestin grêle est prélevé en entier après ligature et section de la jonction iléo-coecale puis de celle gastro-duodénale. Nous pratiquons alors une série de ligatures séparées tout le long du bord libre du grêle, de manière à éviter les "fuites" qui empêcheraient d'atteindre le niveau de pression de perfusion convenable pour la préparation. L'aorte abdominale est alors dégagée, elle est liée et coupée au-dessus de l'abouchement rénal. Le tronc coeliaque est également lié et coupé, un cathéter est placé dans l'aorte, juste au-dessus de l'abouchement de celui-ci. L'intestin grêle et le mésentère ne tiennent plus que par le pédicule vasculaire isolé, celui-ci est alors coupé. L'organe est prêt à être placé dans la cuve, et à être perfusé.

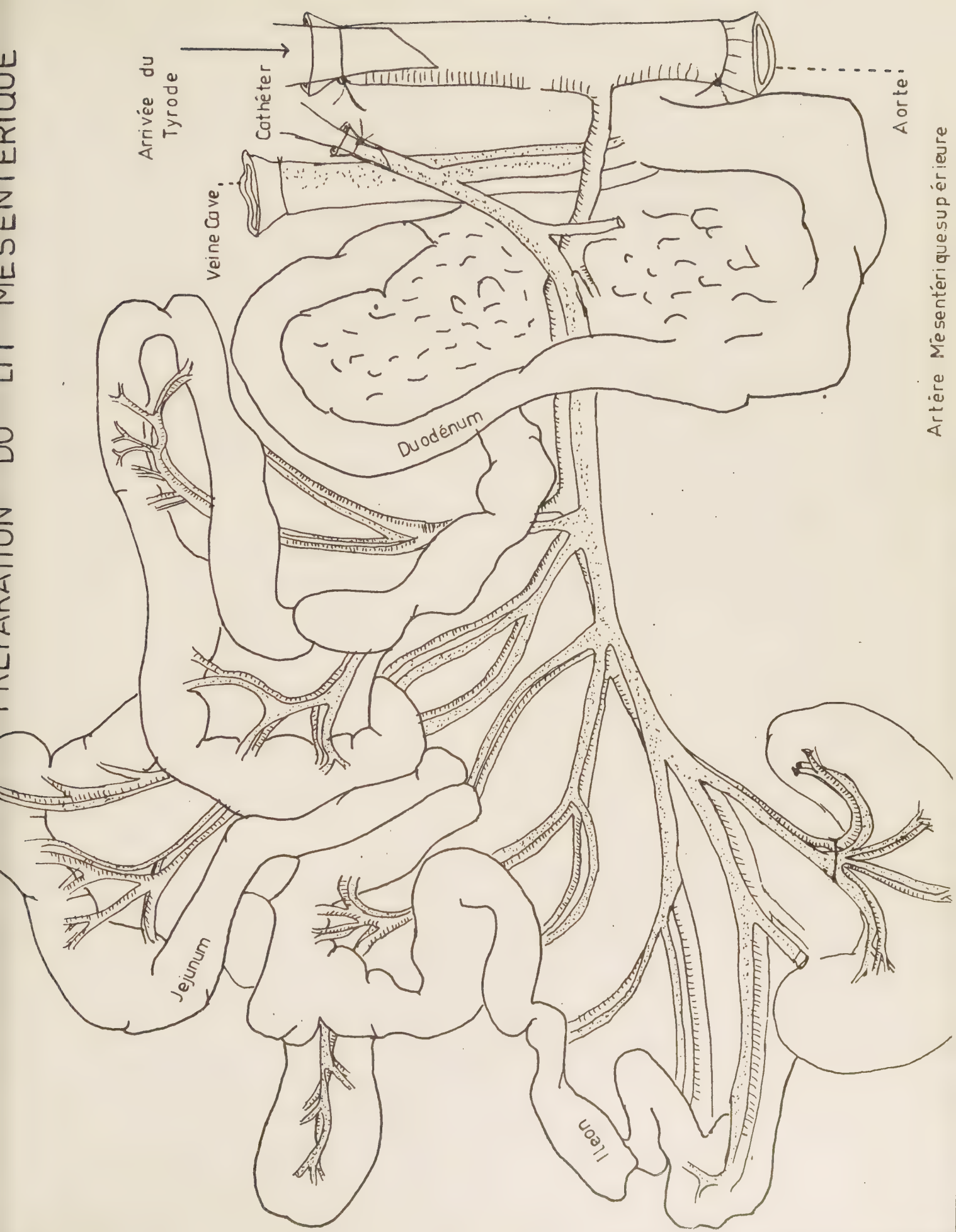
3) Préparation du liquide de perfusion

Pour faire ces quatre préparations il est bon d'opérer rapidement sur un animal vivant afin que la préparation souffre le moins possible de l'anoxie. Le liquide dans lequel baigne l'organe est du Tyrode normal, préparé comme suit :

- Tyrode concentré =	Na Cl	160 g
	K Cl	8 g
	Ca Cl ₂	2 g
	Mg Cl ₂	4 g
	H ₂ O distillée	QSP 1000 ml.

- Tyrode dilué =	50 ml Tyrode concentré
	Na H CO ₃ 1 g
	glucose 1 g
	K H ₂ PO ₄ 0,05 g
	H ₂ O distillée QSP 1000 ml.

PRÉPARATION DU LIT MÉSENTÉRIQUE



- Le pH

L'organe à étudier est perfusé par du Tyrode dit "acide". La pharmacologie de l'adrénaline nous intéresse plus particulièrement, nous avons dû préparer un Tyrode "acide" afin d'éviter la détérioration de l'adrénaline qui se produit à pH 7. Nous discuterons (page 84) des conséquences et des critiques soulevées par cette manière d'opérer.

Notre Tyrode "acide" est donc préparé ainsi :

- 50 ml de Tyrode concentré
- 1 g de glucose pour un litre d'eau distillée
(nous avons supprimé les bicarbonates et les phosphates).

Le pH du Tyrode "acide" est amené à 5,50 par ajustage au pH mètre avec de l'acide chlorhydrique 0,01 N. Toutes les substances dont nous étudions la pharmacologie sont diluées dans ce Tyrode "acide", le pH est ajusté à 5,50 avant chaque expérience.

Le pH du Tyrode dans lequel est immergé l'organe reste pratiquement à 7,4 en cours de l'expérience. Cette stabilité est due à l'action du Tyrode acide qui perfuse l'organe, neutralise l'alcalinisation du bain extérieur qui survient normalement au contact de l'air.

- La Température

La température du Tyrode de perfusion joue un rôle important pour l'étude de la vaso-motricité. Si la température du Tyrode de perfusion est inférieure à 39°, les vaisseaux de l'organe considéré entrent en vaso-constriction, alors que si la température du liquide de perfusion est supérieure à 39° au contraire les vaisseaux entrent en vaso-dilatation. Afin d'avoir une température correcte de 39°, nous avons réglé le thermostat de la cuve à 40°.

La température est vérifiée avant chaque expérience.

- L'Oxygénation

De l'oxygène est apporté dans la cuve au niveau de l'organe. On connaît l'importance de l'hypoxie sur la vasomotricité des lits vasculaires. Des essais d'oxygénation du Tyrode "acide", véhicule des perfusions ont été réalisés, mais s'ils donnent de bons résultats du point de vue de la pression d'oxygène, ils ont l'inconvénient de faire varier le pH du Tyrode. Nous avons alors abandonné ces essais pour les lits coronariens, rénaux, et mésentériques. Nous avons oxygéné le Tyrode "acide" pour les perfusions de lits musculaires, ceux-ci paraissant particulièrement sensibles à l'anoxie.

Tyrode acidifié :	Temps	pH	PO ₂
	0	5,20	70
	1'	5,10	90
	6'	4,90	240
	15'	4,70	370
	29'	4,60	470
	60'	4,60	470

4) Les perfusions

L'organe dont nous étudions la vaso-motricité est perfusé grâce à une pompe à débit constant, à diverses vitesses. Tout d'abord l'organe est perfusé pendant plusieurs minutes avec du Tyrode acide afin de stabiliser son tonus. Nous utilisons plusieurs vitesses de perfusion et mesurons les pressions correspondantes. Les vitesses utilisées sont à adapter selon les organes.

Pour un lit coronarien à tonus de départ élevé les perfusions sont de l'ordre de :

0,1 ml/mn
0,5 ml/mn
0,75ml/mn

Pour le lit musculaire à tonus de départ plus "relâché" et pour le lit mésentérique de volume de perfusion plus importante, les vitesses de perfusion sont :

0,1 ml/mn
 1,5 ml/mn
 2, ml/mn
 3,750 ml/mn

Entre chaque autre vitesse de perfusion, quel que soit le lit vasculaire étudié, et quelqu'en soit le tonus de départ nous intervalons une vitesse de 0,1 ml/mn. Ceci afin de permettre en relâchement de la musculature lisse, sans pour autant mettre en jeu à la reprise d'un débit différent de perfusion, des phénomènes d'autorégulation (cf. page 76).

Il faut éviter de perfuser les lits vasculaires à une pression initiale trop forte. Le lavage de l'organe doit être réalisé à une pression qui ne soit pas traumatisante sinon ; on se heurte au phénomène du spasme qui empêche alors toute perfusion, cet inconvénient a été signalé par (Thomas), lors de la perfusion à contre courant des grands foetus de mammifères par l'artère ombilicale.

De même si la pression de perfusion n'est pas adoptée à l'organe (pression trop élevée) des œdèmes se produisent modifiant considérablement la réponse physiologique. La durée des diverses perfusions est de 3 mn et de 1 mn pour la vitesse de 0,1 ml/mn. L'organe est suffisamment "stabilisé" lorsque pour deux vitesses de perfusion identiques nous obtenons la même pression.

Lorsque le tonus s'est stabilisé nous pouvons étudier l'actions de divers produits sur la vaso-motricité des vaisseaux de l'organe.

Nous avons étudié l'action de divers types de substances :

1°) Effecteurs du système nerveux végétatif

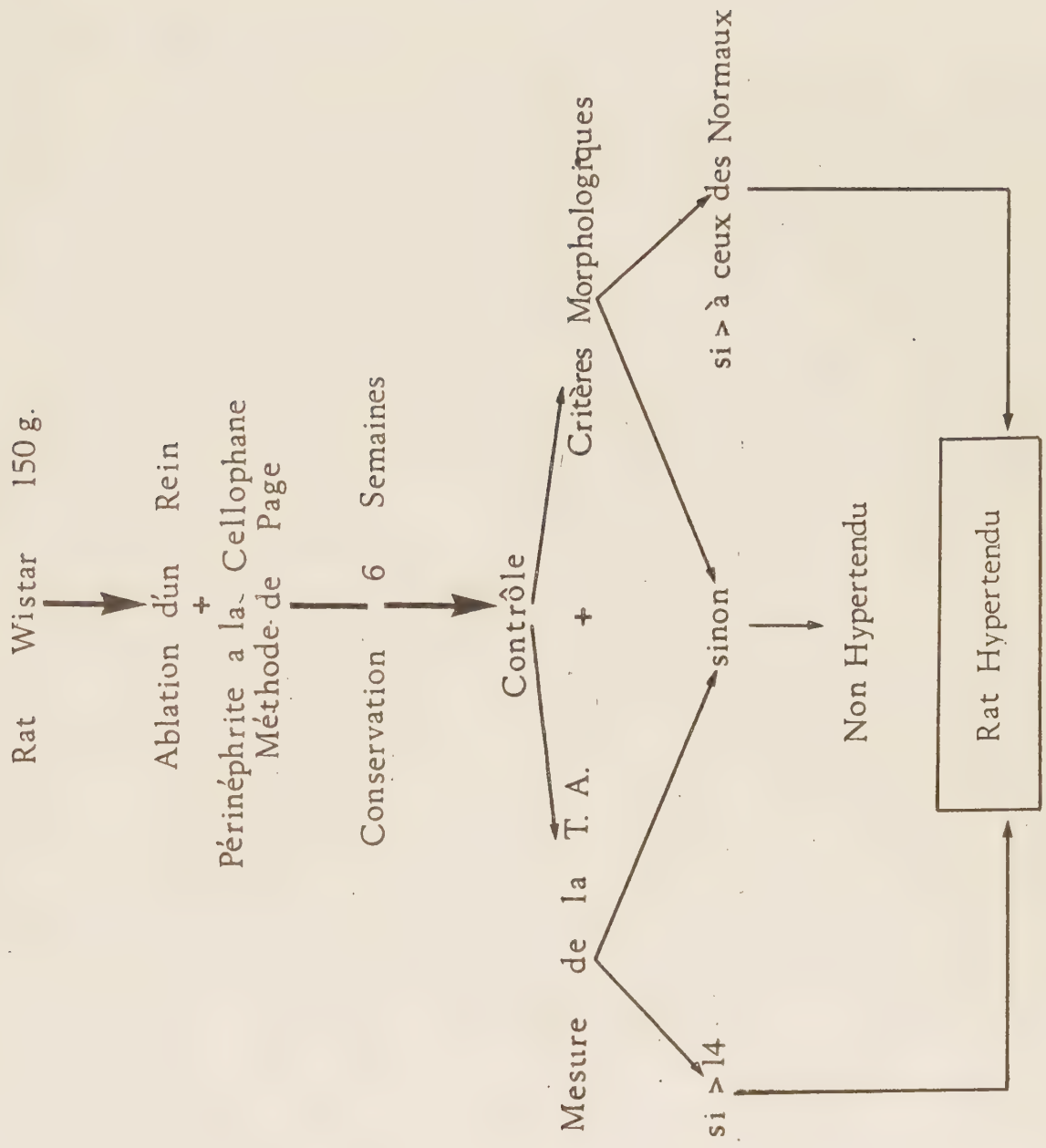
- L'adrénaline L-(Dihydroxy-3',4' phényl) - 1 méthyl amino- 2 éthanol Laboratoires Merck à la dose de 10 ng/ml
- L'adrénaline additionnée de 2 mcg/ml de propranolol (1-Isopropyl-amino-3 (Naphtyloxy) - propane-2-ol). Indéral des Laboratoires Avlon.
- L'adrénaline additionnée de 3 mcg/ml de phentolamine (m-Hydroxy-phényl N-p-tolylanilino méthyl) - 2 imidazoline Régitine des Laboratoires Ciba.
- L'isoprénaline 2 mcg/ml (Dihydroxy-3',4' phényl) - 1 isopropyl-amino-2 éthanol.
- La phényléphrine 2 mcg/ml (Hydroxy-3' phényl) - 1 méthyl- amino 2 éthanol. Néosynéphrine des Laboratoires Winthrop.
- L'acéthyl-choline 10 mcg/ml (Acétoxy-2 éthyltriméthylammonium) Acécoline des Laboratoires Lematte et Boinot à la dose de 100 ng/ml.

2°) D'autre part nous avons étudié des substances à actions directes de nature polypeptidique telles que :

- la vasopressine Pitressin des Laboratoires Parke et Davis à la dose de 1 milli-unité
- l'angiotensine Hypertensine des Laboratoires Bayer à la dose de 4 milli-unité
- la bradykinine 100 ng/ml des Laboratoires Sandoz.

Toutes ces drogues sont diluées dans du Tyrode "acide", ceci à cause de l'adrénaline qui se dégrade à pH 7, et afin de ne pas modifier les conditions expérimentales.

Realisation d'un Animal Hypertendu



B - LES ANIMAUX HYPERTENDUS

1) La préparation

Pour réaliser des animaux hypertendus nous avons utilisé la technique classique de PAGE (72) qui consiste à atteindre les reins par voie lombaire. Après avoir ligaturé et coupé son pédicule, le rein, est extrait de la cavité abdominale. L'autre rein est enveloppé dans un tuyau de cellophane rendu stérile par séjour dans une atmosphère formolée (utilisation de pastille de formol) (schéma page 20bis). Le plan musculaire est recousu ainsi que la peau. L'animal reçoit des antibiotiques pendant trois jours consécutifs, puis est conservé six semaines au minimum.

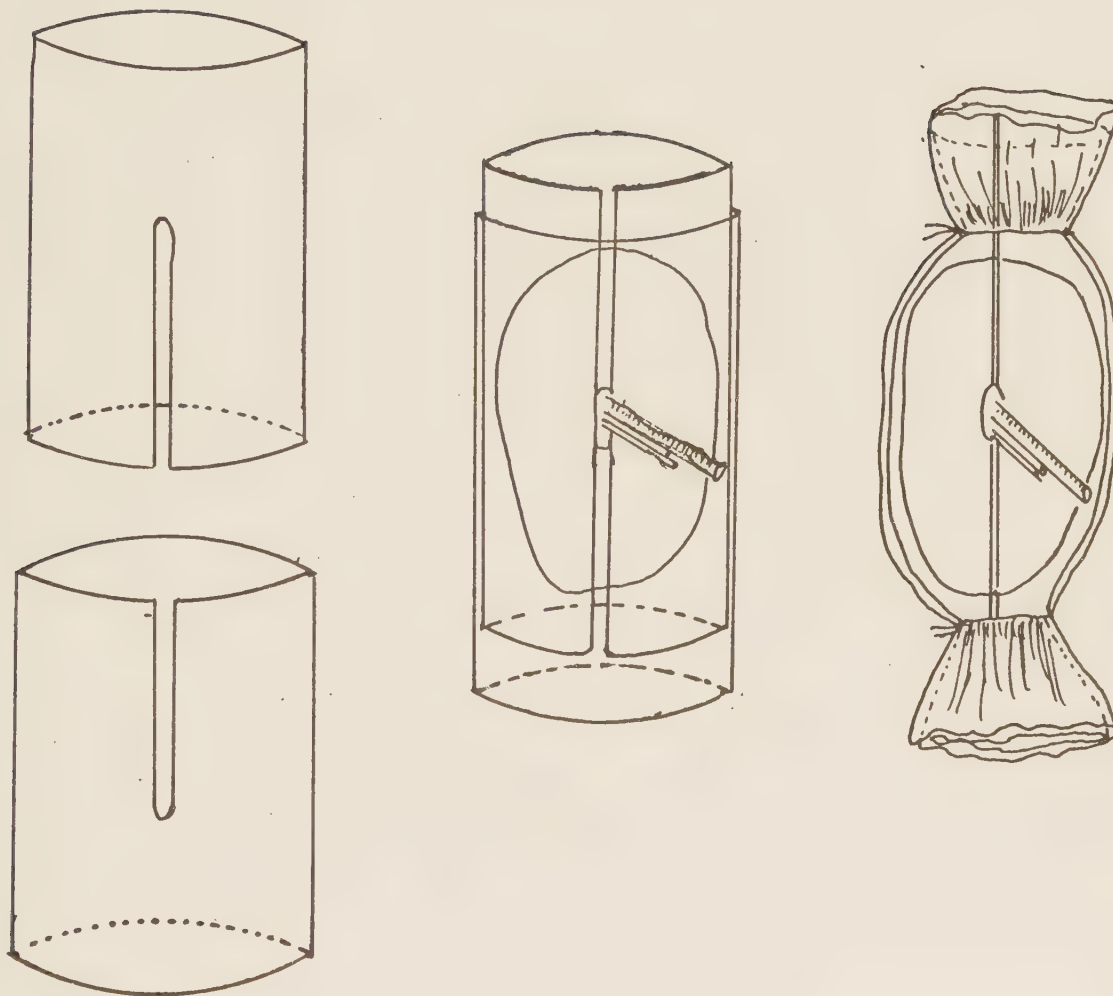
- Résultats de la technique

Au bout de six semaines l'hypertension est bien installée. On peut noter de grandes différences anatomiques, tensionnelles entre les animaux opérés six semaines auparavant par la technique ci-dessus décrite et des rats normaux (schéma page 20ter). A l'autopsie on remarque tout de suite une hypertrophie rénale. Le rein est entouré d'une gangue scléreuse, fibreuse, blanchâtre de deux à trois mm d'épaisseur développée en réaction à l'inflammation provoquée par la cellophane autour du rein. Cette coque peut facilement être détachée. Sous cette pellicule le rein apparaît pâle, contracté.

- L'hypertrophie de la rate est elle aussi très remarquable. Elle est due à une réaction inflammatoire. Elle s'explique par le fait que la cellophane qui entoure le rein est très proche de la rate.

- Nous remarquons également une hypertrophie des surrénales qui s'explique par une augmentation de sécrétion d'aldostérone par celles-ci. L'aldostérone joue un rôle important sur le métabolisme de l'eau et des sels. Mais seule, l'aldostérone

Technique de l'enveloppement du Rein dans la cellophane



Technique de l'hypertension experimentale selon PAGE

est incapable d'induire l'hypertension ou de la maintenir. C'est l'hypersécrétion d'aldostérone qui entraînerait des lésions artériolaires toujours associés aux hypertensions par néphrectomie unilatérale et mise en place de l'autre rein dans la cellophane.

En règle, nous remarquons la présence dans le lit mésentérique de nodules dus à un épaissement des parois artériolaires.

- De plus l'aspect macroscopique des vaisseaux de l'animal hypertendus est bien différent de celui des vaisseaux du rat normal. Ces vaisseaux ressemblent à un "cathéter". Ils paraissent avoir perdu leurs propriétés élastiques.

- On sait que les artérioles sont le siège de lésions dues : d'une part à un désordre de l'équilibre hydro-minéral, d'autre part au travail supérieur que les cellules des parois des vaisseaux ont à fournir à cause de l'hypertension.

2) Le contrôle de l'hypertension rénale

- Contrôle physiologique

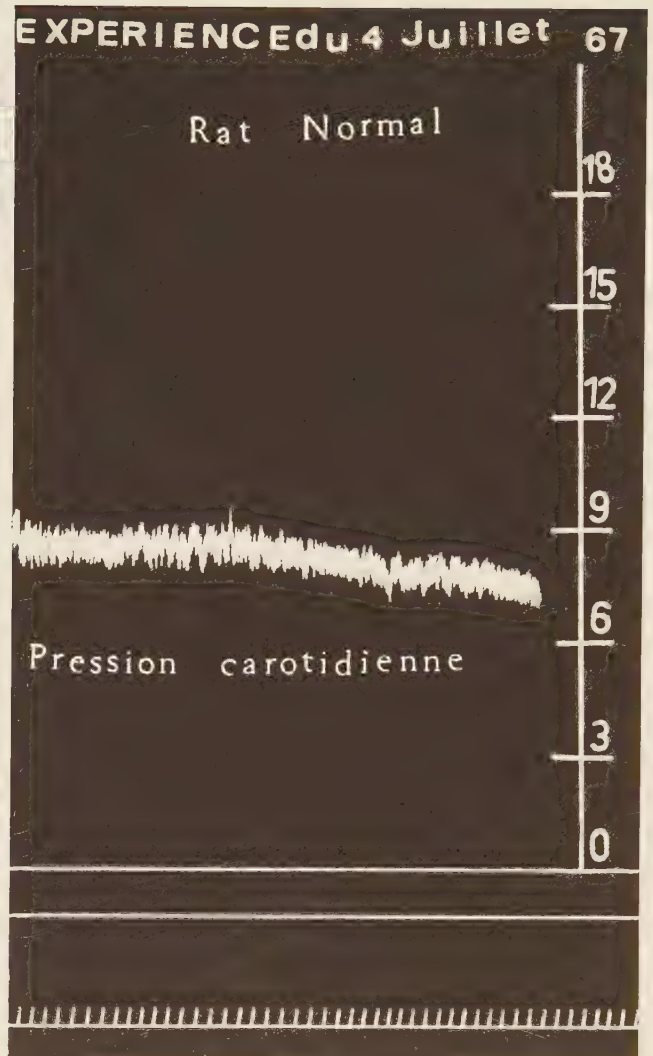
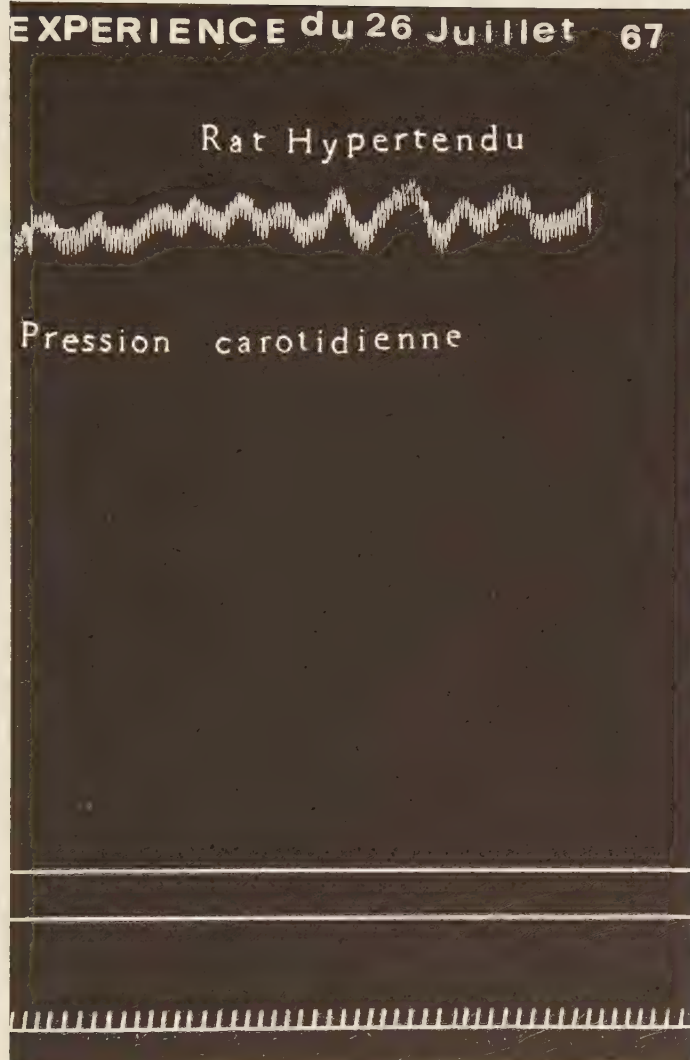
Nous n'avons pas pu suivre les modifications de la tension artérielle au cours de l'évolution de la maladie chez tous nos animaux, car nous n'avons disposé qu'à la fin de nos expériences d'un appareil permettant d'enregistrer la pression artérielle d'une façon non sanglante (Type Giono-Krauthamer)

Lorsque nous avons utilisé les animaux opérés, nous avons vérifié leur tension artérielle par une méthode sanglante. Les animaux ayant une pression carotidienne inférieure à 150 mm de mercure ne sont pas utilisés pour notre expérimentation.

Les résultats physiologiques ont été corroborés par l'établissement d'une corrélation anatomique.

- Contrôle par corrélation anatomique :

CHALUTIN et FERRIS (27) ont montré que la méthode



Différence de pression existant entre un animal normal et un animal rendu hypertendu.

de mesure de la tension artérielle du rat par canulation de la carotide et utilisation d'un manomètre n'est pas satisfaisante. Mais ils ont montré qu'il existe une relation très exacte entre le rapport $\frac{\text{poids du coeur en g} \times 100}{\text{surface en cm}^2}$, et la pression artérielle.

Nous utilisons alors des critères morphologiques pour différencier les rats normaux des rats hypertendus. Nous avons mesuré le poids des rats et celui de leur coeur. A partir du poids du corps nous avons calculé la surface de ces animaux en appliquant la formule de HILL et HILL (52)

Logarithme Surface en $\text{cm}^2 = \frac{2}{3}$ du logarithme du poids en g + logarithme de 10.

C'est ainsi qu'un animal pesant 110 g a une surface de : 228 cm^2
logarithme de 110 = 2,04139

Surface = $\frac{2,04139 \times 2}{3} + 1 = 2,36093$

$2,36093 = \text{logarithme de } 229$

Surface = 229 cm^2

Pour nos animaux normaux ou hypertendus nous avons, connaissant la surface, pu établir le rapport $R = \frac{\text{poids du coeur} \times 100}{\text{surface}}$

Si les rapports $R = \frac{\text{poids du coeur} \times 100}{\text{surface}}$ correspondent à deux

populations différentes pour les animaux normaux et ceux opérés, nous pouvons alors sans connaître leur tension artérielle exacte dire que ceux-ci sont bien hypertendus.

Si les valeurs du rapport R sont nettement distinctes après analyse de la variance par un test de F, entre les rats normaux et les rats opérés, c'est que les animaux appartiennent réellement à deux populations différentes. De plus si la moyenne des rapports R correspondant aux animaux opérés est nettement supérieurs à celle obtenus pour les rats normaux, nous concluons que les animaux opérés sont réellement hypertendus. Dans le cas présent nous avons obtenu après analyse de la variance la valeur de 8,572 pour le F entre les populations de rats normaux et opérés.

Ce qui confirme que les rats opérés sont réellement hypertendus avec une probabilité supérieure à 95%. Bien sûr nous introduisons une cause d'erreur en comparant des animaux qui n'ont pas le même âge, puisque nos rats opérés ont au minimum six semaines de plus que les rats normaux.

Mais cette erreur n'est pas très importante ; en effet le poids du coeur augmente dans les mêmes proportions que celles du poids du corps.

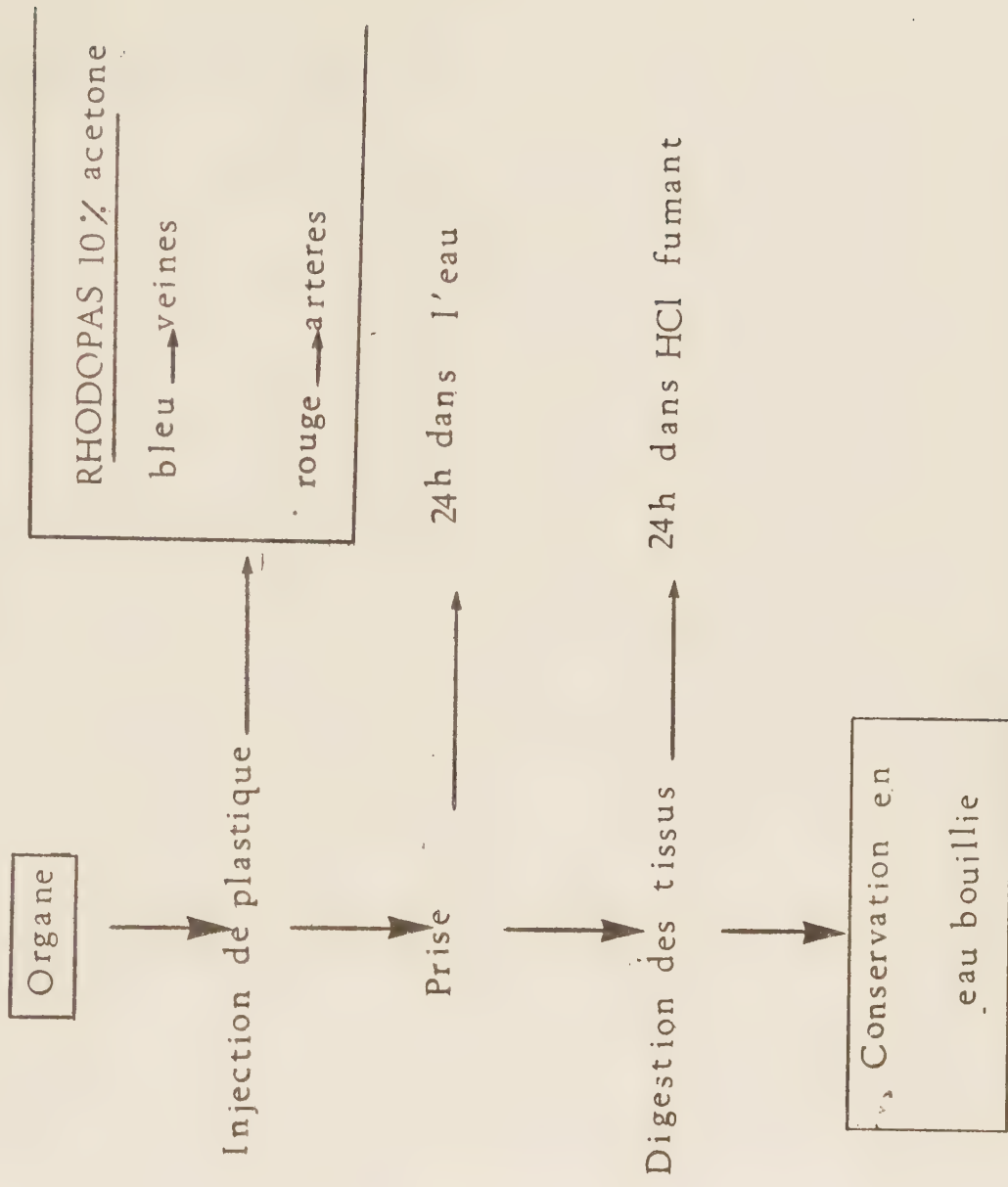
RATS NORMAUX

Poids du corps	Surface	Poids du cœur	Poids du cœur x 100 surface	Tension artérielle
190 g	330	0,662	0,200	110
195 g	336	0,669	0,199	100
215 g	358	0,759	0,212	110
230 g	375	0,895	0,244	130
110 g	229	0,595	0,259	130
225 g	369	0,835	0,226	120
290 g	431	1,016	0,235	120
200 g	340	0,758	0,222	110
245 g	394	1,120	0,284	140

RATS HYPERTENDUS

250 g	396	2,03	0,512	17
220 g	364	1,283	0,355	15
325 g	472	1,936	0,410	18
280 g	428	1,473	0,344	14,5
330 g	477	1,132	0,238	16,5
140 g	269	0,652	0,242	
345 g	490	1,316	0,269	17,5
310 g	458	1,400	0,307	18
170 g	306	0,756	0,247	14

CONSERVATION DES PREPARATIONS POUR L'ETUDE MORPHOLOGIQUE



3) Etude morphologique

Nous avons tenté de réaliser l'étude morphologique des différents lits vasculaires chez les animaux normaux et hypertendus. Pour ce faire, nous avons injecté dans le système vasculaire du plastique (rhodopas - Rhône Poulenc) à 10% dissous dans de l'acétone, teinté avec des colorants organiques bleus et rouge. On injecte par l'aorte le plastique liquide. Lorsque nous voulons conserver les préparations nous injectons dans la mesure du possible du plastique bleu dans la veine efférente du lit vasculaire, il s'agit de la veine cave pour les reins, de la veine mésentérique, de la veine brachiale, et du sinus veineux coronarien. Lorsque l'organe a été perfusé avec le plastique, nous plaçons l'ensemble de la préparation pendant 24 h dans de l'eau froide afin de faire durcir le plastique. Puis pendant 24 h nous plaçons la préparation dans de l'acide chlorhydrique fumant pour détruire les tissus. Lorsque les tissus sont "digérés" dans l'acide, nous lavons la préparation avec de l'eau additionnée d'un détergent afin de dissoudre les graisses ; le moule est alors conservé dans de l'eau bouillie. (cf. photos pages ci-après.) Cette technique nous permet également de déceler toute fuite et de voir si la perfusion du lit vasculaire avec le Tyrode était correcte au cours de l'expérience.

C - PARAMETRES ETUDIES

1) Etude de la relation débit-pression

Les mesures réalisées sont celles du débit, ou vitesse de perfusion, affiché sur la pompe à perfusion constante et de la tension, ou pression de perfusion, donnée par le manomètre en mm de mercure enregistrée sur papier. Pour chaque vitesse de perfusion nous mesurons la pression correspondante sur le tracé.

Si nous reportons les valeurs de la pression en abscisse et celles du débit en ordonnée sur papier orthonomé, la relation débit-pression devient pour le Tyrode par exemple, une courbe dont la concavité est tournée vers l'axe des ordonnées (les débits) (cf. illustration page 26bis).

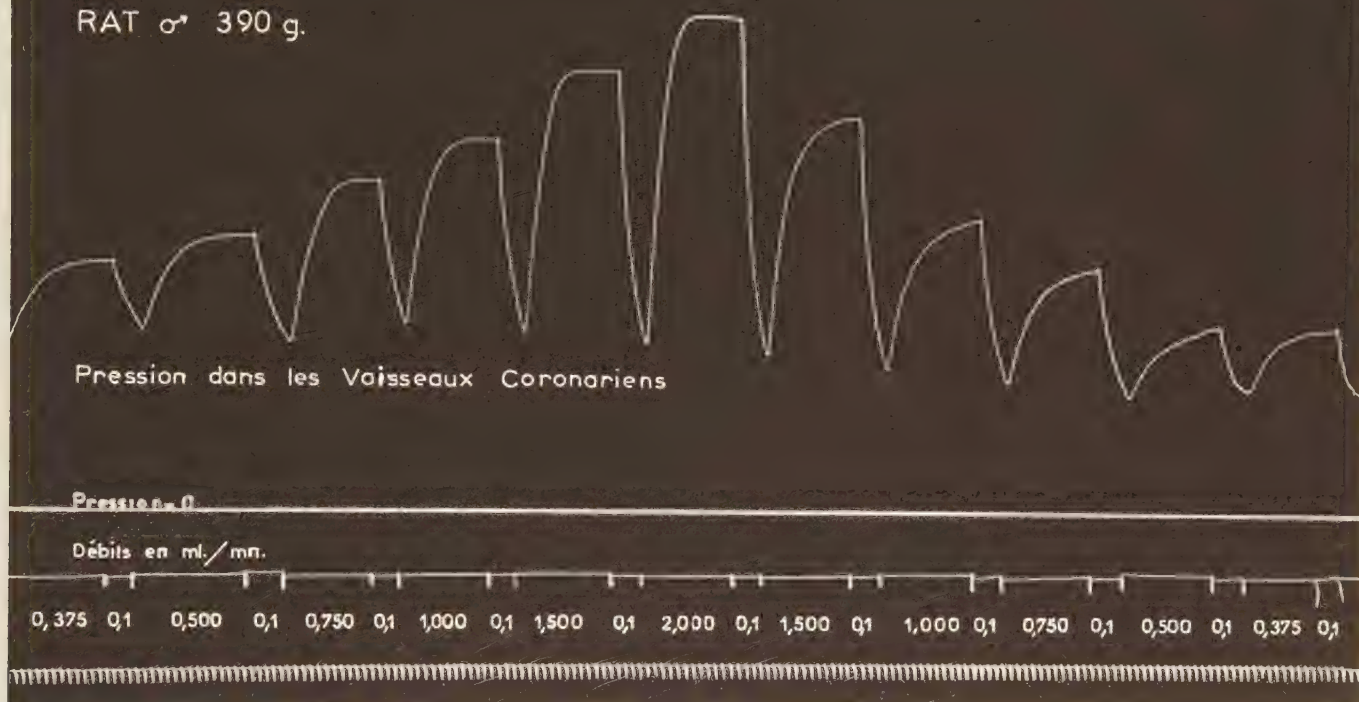
Nous étudions comment se comporte un lit coronarien perfusé par du Tyrode acide.

Pour les débits de (ml/mn)	Les pressions correspondantes sont exprimées en mm de mercure
0,1	36
0,375	54
0,5	60
0,75	73
1,	82
1,5	97
2,	109

En reportant sur papier millimétré arithmétique ces valeurs, les débits en ordonnées, les pressions en abscisses, nous obtenons une courbe-débit pression concave vers l'axe des Y (débits).

EXP. du 18 Mai 1967

RAT ♂ 390 g.

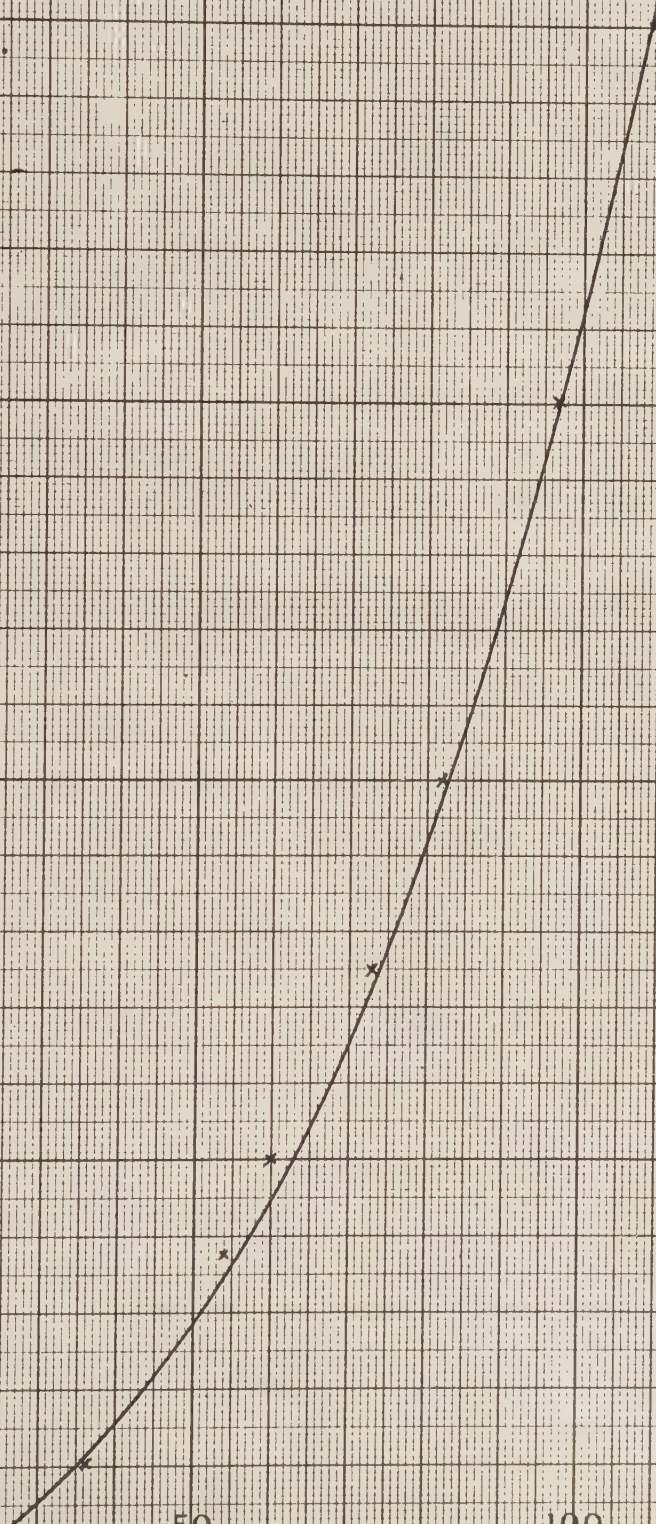


Niveaux de pression correspondant aux différents débits de tyrode dans un lit vasculaire

P R E S S I O N

Expérience du 18 Mai 1967

Debits
(ml/mn.)



Pressions
mm Hg

La résistance vasculaire diminue quand la pression augmente, d'abord rapidement puis lentement, évoquant l'ouverture de nouvelles boucles vasculaires, puis la mise en tension d'unités élastiques successives. BURTON (20). Si nous reportons ces mêmes valeurs sur papier logarithmique nous constatons que les points s'alignent parfaitement (cf. page 27bis). Il faut prendre garde d'étudier l'action des différentes drogues pour des débits pas trop élevés afin de tomber dans la partie rectiligne de la courbe débit-pression, pour ne pas faire intervenir l'auto-régulation (en effet pour des débits élevés la courbe s'applatit (cf. page 77bis) et devient parallèle à l'axe des X, c'est pour des valeurs égales à 5 ml/mn qu'interviendrait MOSHER et ROSS (69) l'auto-régulation.

Pour chaque substance perfusée, nous établissons la droite de régression, pour les mesures de débits correspondant à 3 ou 4 vitesses de perfusion différentes.

2) Droites de régression pour chaque substance étudiée

Dans un premier temps, nous avons fait seulement une résolution graphique. Nous traçons les droites de régression correspondant à chaque substance sur papier logarithmique à partir des valeurs expérimentales (cf. illustration page 28ter). Nous avons choisi d'exposer les calculs concernant l'expérience du 17 Juin avec la méthode que nous avons utilisée précédemment dans la publication faite à la Société de Biologie (6). Nous exposerons enfin nos calculs selon la méthode que nous avons adoptée tout au long de ce travail.

Pour comparer les droites représentatives des diverses substances entre elles, nous lisons l'ordonnée des points d'intersection de celle - ci, représentant les substances, avec une droite de référence établie pour une valeur arbitraire de 75 mm de mercure.

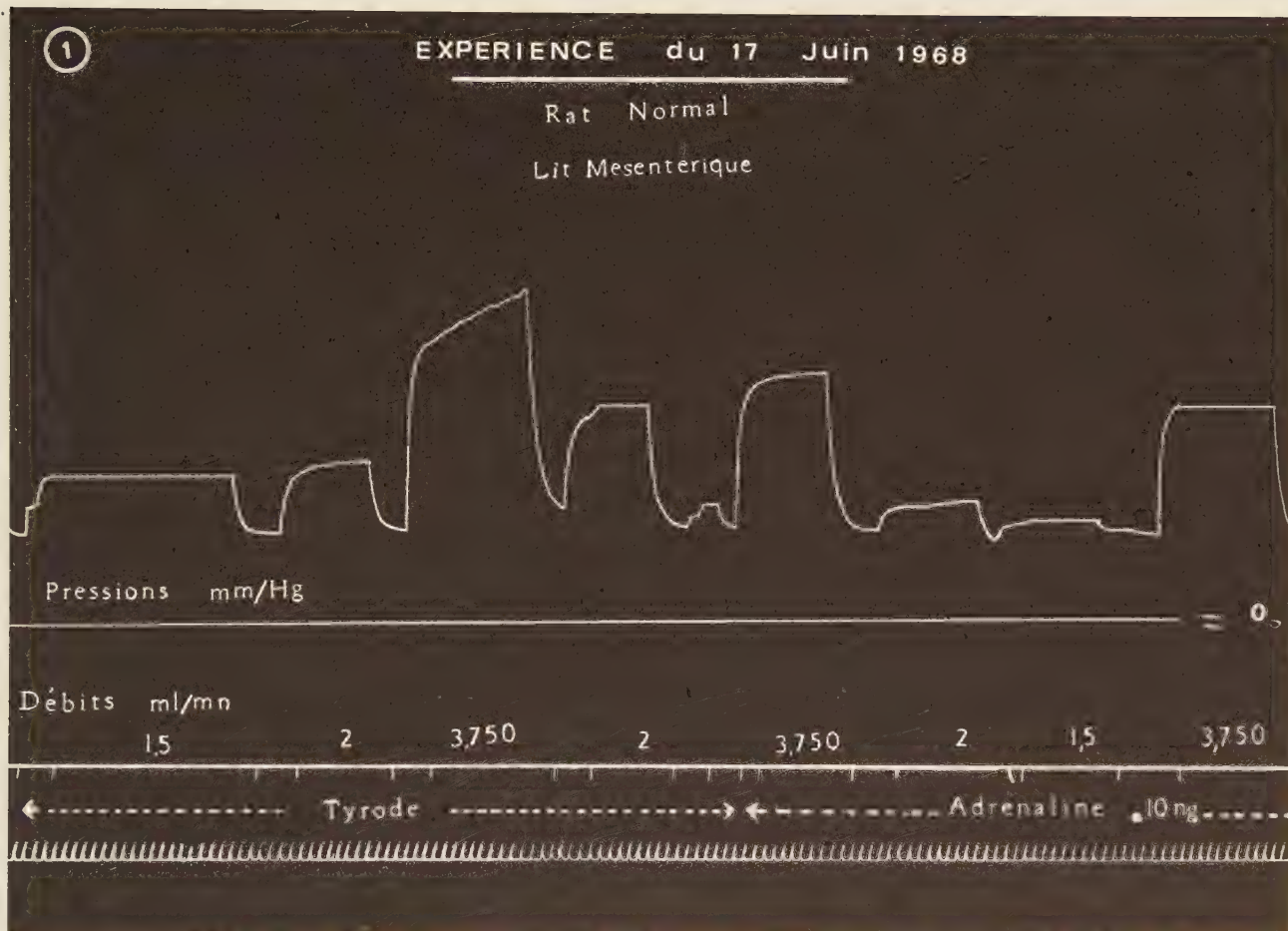
RELATION DÉBIT PRESSION

Expérience du 18 Mai 1967

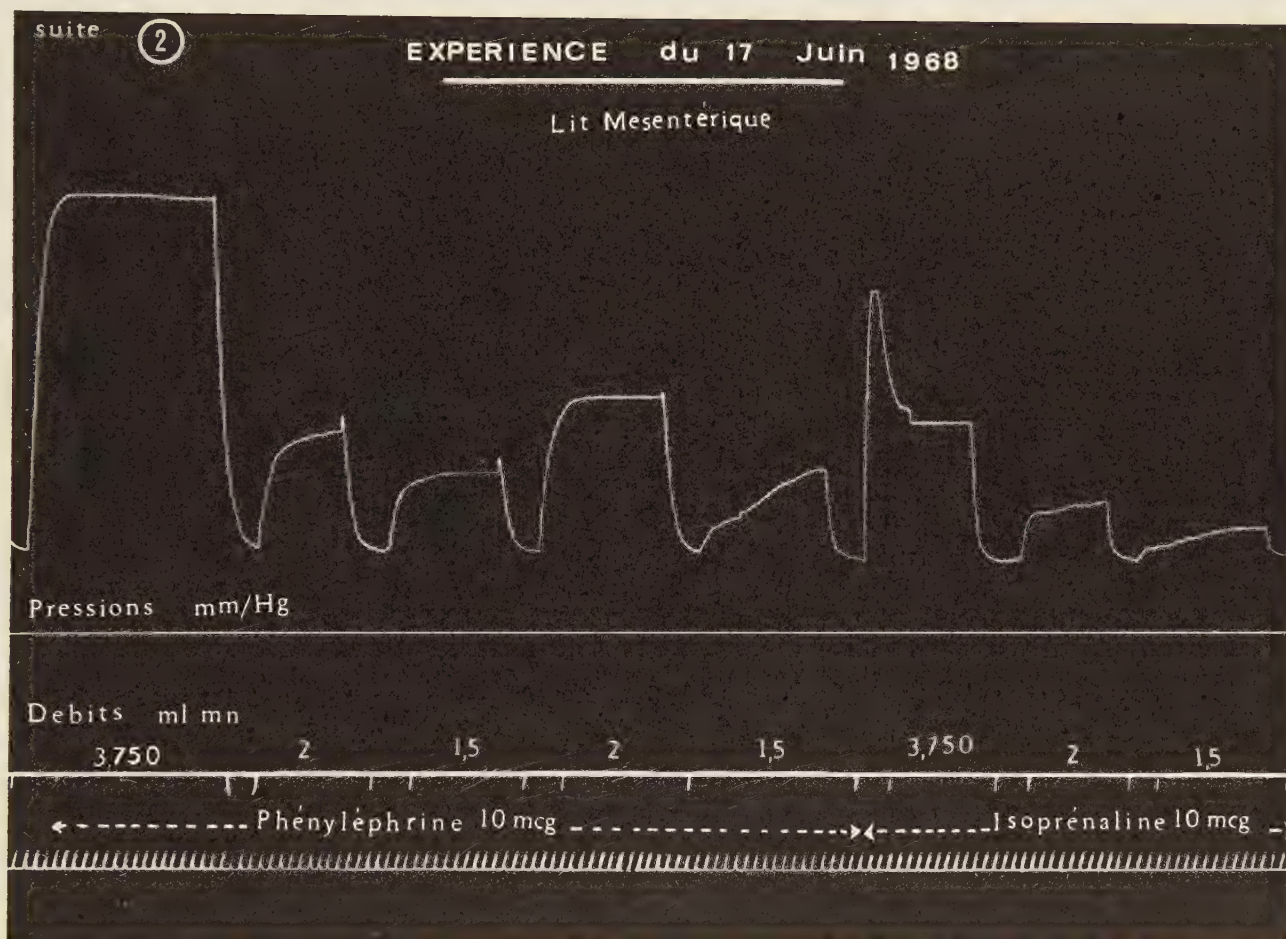
DÉBITS
ml mn



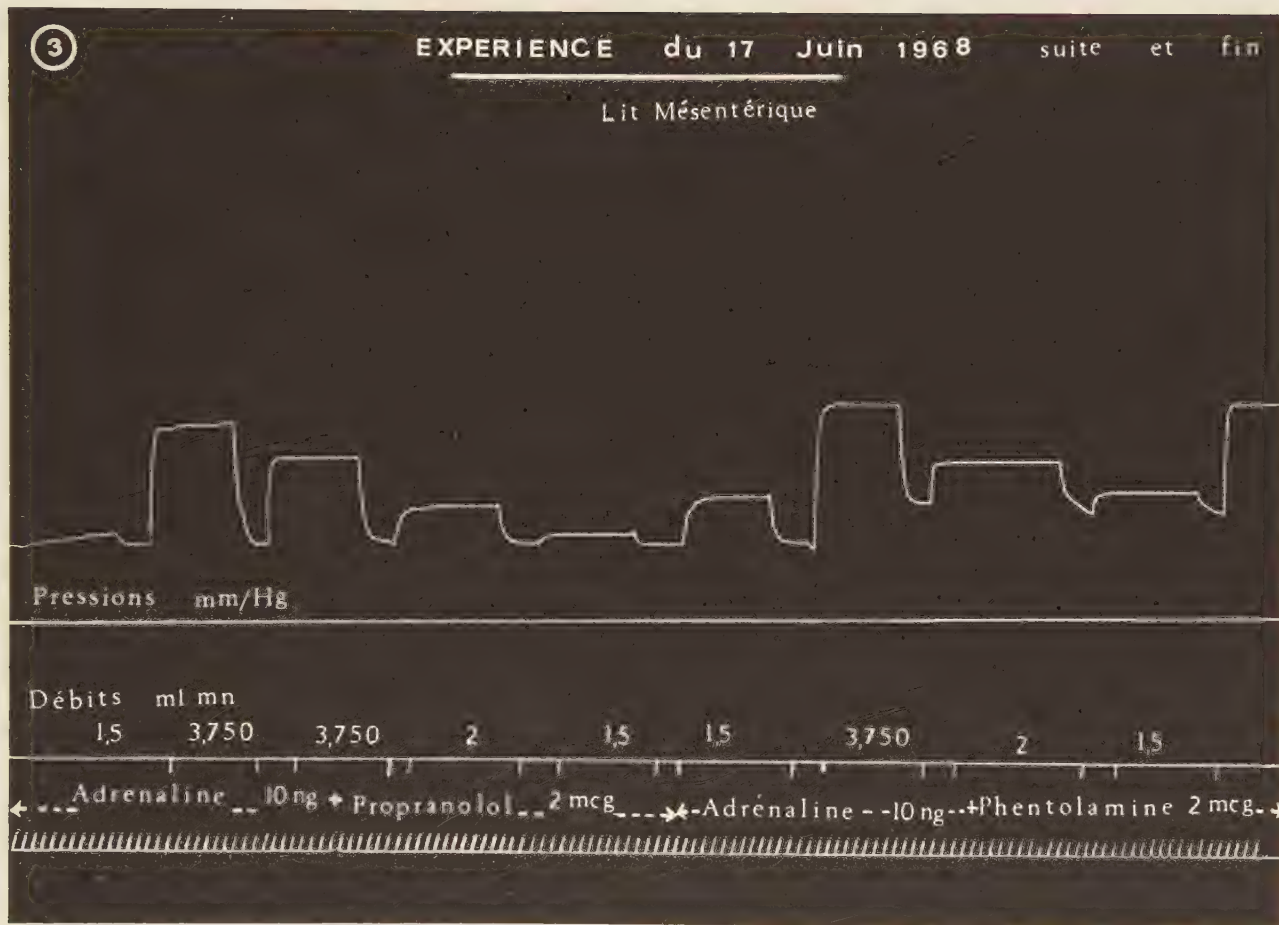
PRESSIONS
mm de Hg



Action de l'adrénaline sur le lit mésentérique du rat normal.



Action de la phényléphrine et de l'isoprénaline sur le lit mésentérique du rat normal.



Action des mélanges adrénaline et propranolol, adrénaline et phentolamine sur le lit mésentérique du rat normal.

Expérience du 17 Juin 1968

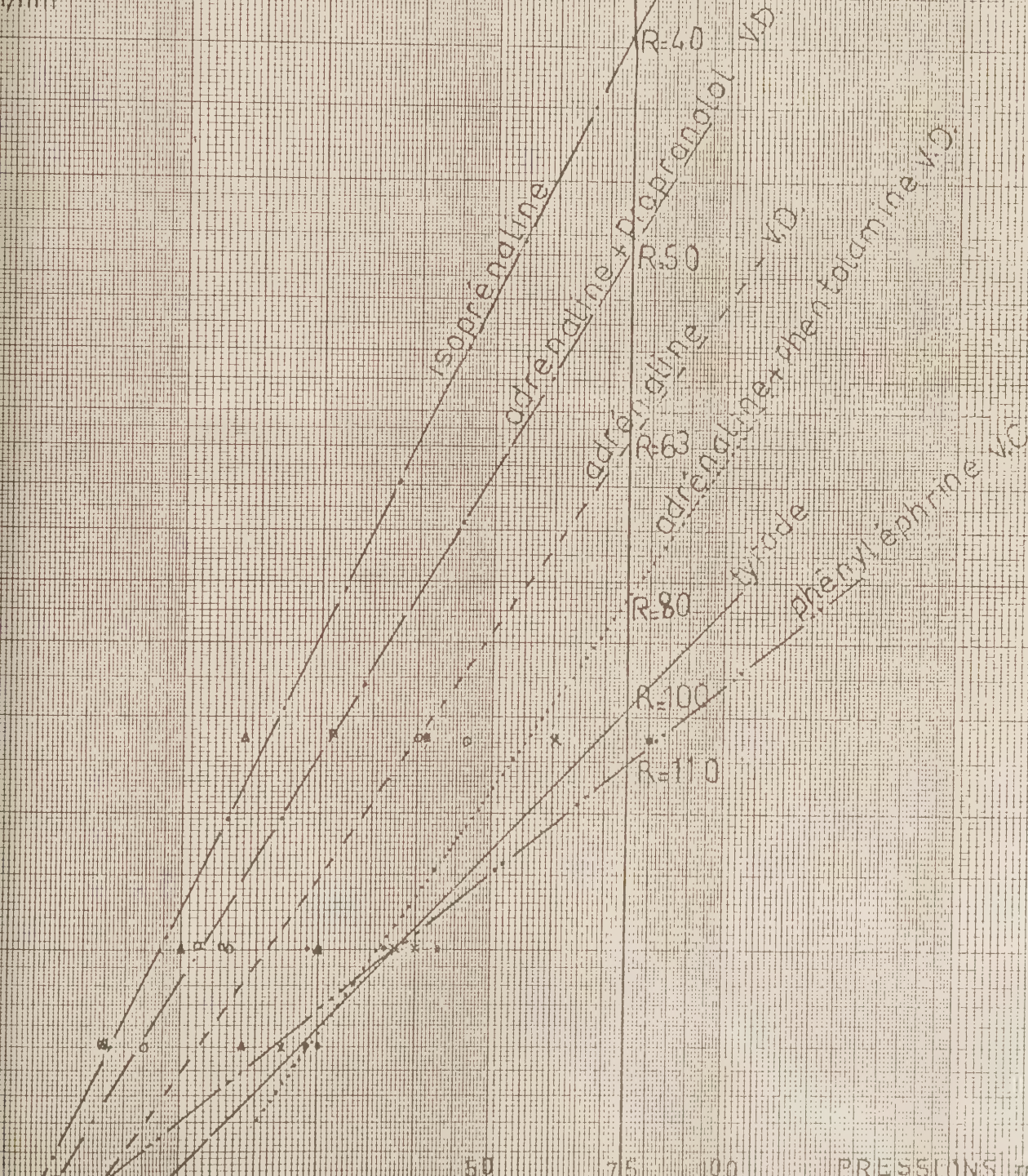
Lit Mésentérique

SUBSTANCES	<u>Débits (ml/mn)</u>	<u>Pressions (mm Hg)</u>
	0,1	1,7
	1,5	2,7
	2,	3,75 - 4
	3,75	6,
ADRENALINE	0,1	1,6
	1,5	1,5
	2,	2,3
	3,75	4,6 - 4
PHENYLEPHRINE	0,1	1,6
	1,5	2,8 - 4
	2,	3,7 - 4,3
	3,75	8,
ISOPRENALINE	0,1	1,3
	1,5	1,6
	2,	2,
	3,75	2,4 - 3,75
ADRENALINE + PROPRANOLOL	0,1	1,4
	1,5	1,6
	2,	2,1 - 2,3
	3,75	3,1
ADRENALINE + PHENTOLAMINE	0,1	2,2
	1,5	2,4
	2,	3,
	3,75	4,1

RELATION DEBIT PRESSION

Expérience du 17 JUIN 1968

DEBIT
l/mn



50

75

100

PRESSION mm Hg

Le point d'ordonnée où la droite représentant le Tyrode coupe l'axe arbitraire d'abscisse 75 mm de mercure correspond à une résistance donnée de 100.

La résistance opposée par les vaisseaux au passage du Tyrode est donc toujours égale à 100.

Les droites représentatives des substances qui coupent l'axe d'abscisse élevé à 75 mm de mercure au-dessus du point 100 ont donc des résistances inférieures à 100 et la substance est dite vaso-dilatatrice, c'est le cas du mélange adrénaline et phentolamine. Au contraire la droite représentant l'action de la phényléphrine coupe la droite référence au-dessous du point 100 et la substance est dite vaso-constrictrice. (cf. les valeurs de résistances sur le graphique page 28ter).

-L'adrénaline est vaso-dilatatrice puisque la résistance opposée par les vaisseaux est de 63.

-L'adrénaline + le propranolol est vaso-dilatatrice puisque la résistance opposée par les vaisseaux est de 50.

-L'adrénaline + la phentolamine est vaso-dilatatrice puisque la résistance opposée par les vaisseaux est de 80.

-L'adrénaline + l'isoprénaline est vaso-dilatatrice puisque la résistance opposée par les vaisseaux est de 40.

-Seule la phényléphrine est vaso-constrictrice puisque la résistance opposée par les vaisseaux est de 110.

Puisque nos mesures de résistance sont le fruit de notre expérimentation, nous pensons qu'il est préférable de tracer rigoureusement les droites correspondant aux diverses substances à partir des résultats expérimentaux. Pour ce faire, nous calculons la droite de régression passant par les points expérimentaux, selon la méthode des moindres carrés. Nous allons maintenant procéder à l'analyse de la même expérience avec les droites calculées sur ordinateur. Le calcul de chacune de ces droites de régression correspondant à chaque substance utilisée, pour

Methode de la pente de la droite de Regression

Tracé

Débits
Pressions

Calcul des Log.

Débits	Pressions
x	y

n valeurs

$$\bar{x} = \frac{\sum x_i}{n} \quad \bar{y} = \frac{\sum y_i}{n}$$

Coefficient de Régression $b = \frac{\sum_i y_i (x_i - \bar{x})}{\sum_i (x_i - \bar{x})^2}$

$$y' - \bar{y} = b(x - \bar{x})$$

Droite de Régression

$$y' = \textcircled{a} x + b$$

Pente de la Droite

= Valeur de la Résistance

Calcul
Programmé en
ALGOL

Exécuté sur
Ordinateur
CAE 510

chaque expérience, aurait donné un travail énorme. Nous avons donc utilisé pour le calcul de ces droites de régression les techniques informatiques. Nous remercions Mr. Jean-Claude Pidoux d'avoir bien voulu nous apporter son assistance technique.

Le programme du calcul d'une droite de régression faite par la méthode des moindres carrés ne présente aucune difficulté de programmation puisqu'elle se fait à partir de programmes standard en mémoire de l'ordinateur. Nous établissons les droites de régression à partir des logarithmes Népériens des valeurs expérimentales.

Pour étudier l'action de telle ou telle substance représentée par sa droite de régression, nous avons comparé leur pente par rapport à la pente de la droite de régression correspondant à la perfusion du Tyrode. En reprenant les valeurs de l'expérience du 17 Juin 1967 nous obtenons les droites de régression suivantes :

- pour le Tyrode	$Y = 0,3045 \quad X + 1,155$
- pour l'adrénaline	$Y = 0,2437 \quad X + 0,890$
- pour la phényléphrine	$Y = 0,3639 \quad X + 1,172$
- pour l'isoprénaline	$Y = 0,2130 \quad X + 0,663$
- pour adrénaline et propranolol	$Y = 0,1780 \quad X + 0,673$
- pour adrénaline et phentolamine	$Y = 0,1356 \quad X + 1,039$

Nous pouvons donc tracer sur papier arithmétique ces droites. La droite représentant le Tyrode est notre droite "témoin", les substances ayant des droites de régression à pente plus grande que celle de la droite correspondant au Tyrode sont dites vaso-constrictrices, au contraire si la substance a une droite de régression à pente plus petite que celle du Tyrode, la subs-

tance est dite vaso-dilatatrice.

La pente d'une droite de régression est représentée par le coefficient a dans la relation $Y = ax + b$. Nous appelons facteur de résistance ou résistance, car il est proportionnel à la résistance qu'offre le lit vasculaire étudié pour telle ou telle substance.

Dans le cas présent les résistances sont :

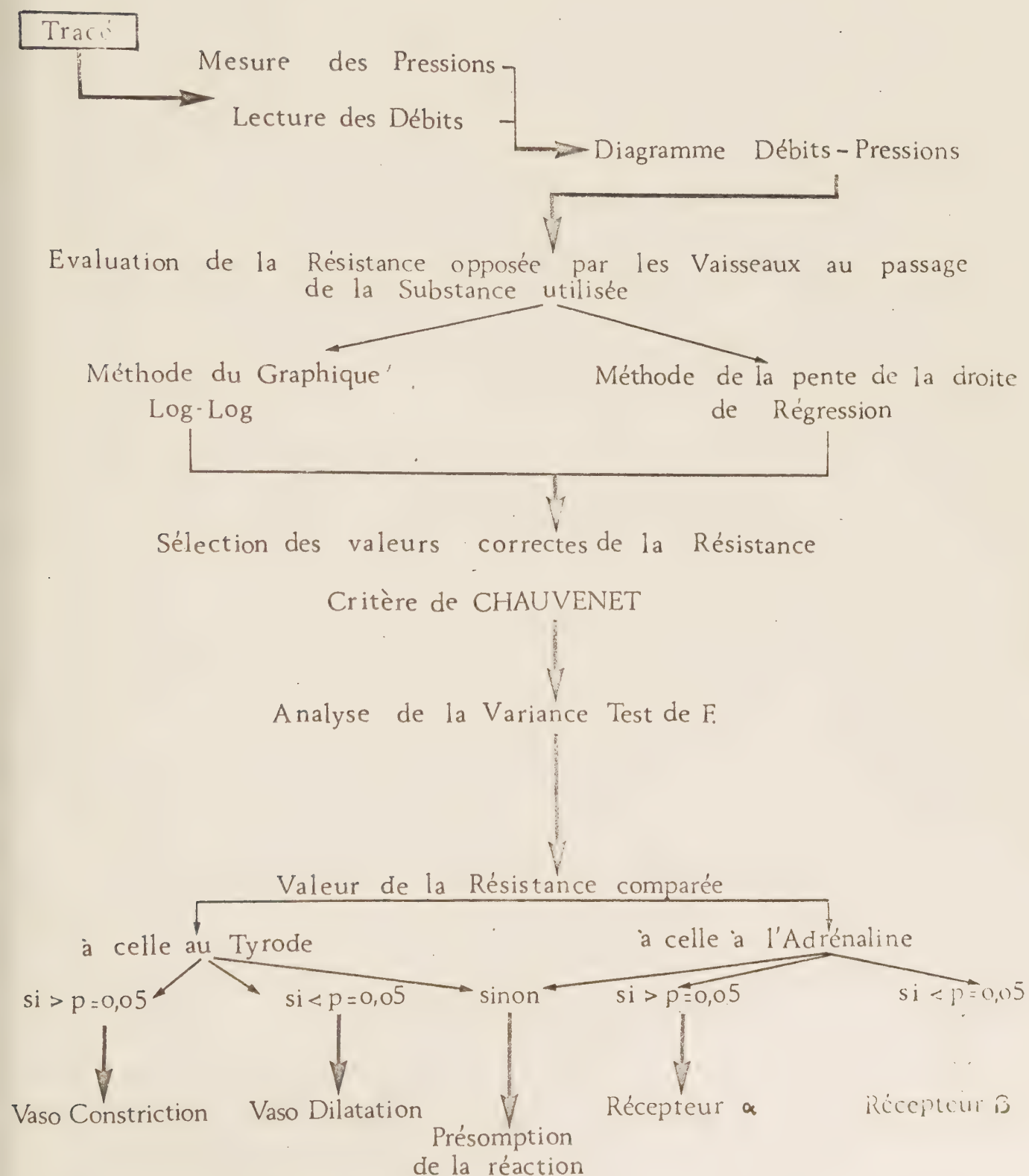
- pour le Tyrode	304	qui se révèle donc vaso-dilatatrice
- pour l'adrénaline	243	qui se révèle donc vaso-constrictrice
- pour la phényléphrine	364	qui se révèle donc vaso-dilatatrice
- pour l'isoprénaline	213	qui se révèle donc vaso-dilatatrice
- pour l'adrénaline et le propranolol	178	qui se révèle donc vaso-dilatatrice
- pour l'adrénaline et la phentolamine	135	qui se révèle donc vaso-dilatatrice

La résistance qu'engendre l'adrénaline dans le mésentère au cours de cette expérience est inférieure à celle du Tyrode. L'adrénaline est dite vaso-dilatatrice. Au contraire la phényléphrine engendrant une résistance de 364 est dite vaso-constrictrice.

Ces résultats sont comparables à ceux obtenus avec la méthode sus-décrite, bien que les valeurs propres des résistances soient différentes.

Les substances agissent d'une façon identique sur le lit mésentérique quelle que soit la méthode de calcul utilisée.

Processus d'obtention des Resultats pour une Substance donnee et Traitement



III

RESULTS

EXPERIMENTAL

1) Présentation

Les résultats de nos expériences peuvent être étudiés et comparés sous trois aspects différents.

- L'action des substances pharmacologiques utilisée : l'adrénaline, l'angiotensine, etc...

- La réaction des différents lits vasculaires étudiés :

- musculaires et coronariens
- rénal et mésentérique

- La comparaison entre les animaux normaux et les animaux hypertendus.

Ceci nous amène donc à établir des tableaux de résultats à trois entrées :

- les substances
- les lits vasculaires
- les animaux normaux et hypertendus (cf. tableaux résultats pages : 33bis, 33ter, etc...)

2) Justification de l'étude statistique

La comparaison des résultats paraît difficile, sur des séries d'animaux du commerce qui ne sont pas de même souche. De plus, notre expérimentation s'étale sur plus de 24 mois, ce qui entraîne des modifications énormes dans les stocks d'animaux selon qu'ils sont traités en été ou en hiver par exemple.

Nos rats ne sont pas randomisés, ce qui entraîne forcément des erreurs d'interprétation des résultats.

RESISTANCES DES LITS MÉSÉNTÉRIQUES

RATS NORMAUX

	Tyrode	Adrénaline	Adrénaline + Phentolamine	Adrénaline + Propranolol	Isoprénaline	Phényléphri
26-9-67	254	258	309	408	107	154
25-3-68	117	134	98	105	190	309
26-3-68	176	175		193	173	321
27-3-68	374	260	242	205	217	
7-5-68	196	135	97	209	471	445
15-5-68	359	312	434	430	359	351
17-5-68	325	350		319	442	
29-4-68	273	318	190	97	280	348
8-5-68	196	179	149	225		308
17-6-68	291	256		294		
18-6-68	141	190				
27-6-68	367	349	176	341	331	319
28-6-68	304	264	136	178	213	364

RATS HYPERTENDUS

22-5-68	103	223		160	201	344
26-3-68	70	154	200		141	306
23-4-68	109	142	110	169		
16-5-68	157	199		165	140	275
19-6-68	237	289	323	375	268	
9-5-68	311	278	197		256	

RESISTANCES DES LITS RENAUX

RATS NORMAUX

	Tyrosine	Adrénaline	Adrénaline + Propranolol	Adrénaline + Phentolamine	Phényl- léphrine	Kalli- créine	Vaso- pressine	Brady- kinine
16-10-67	196	231	197	154				
27- 6-68	170	151	178	168				
24- 6-68	127	148	176	172	137			
18- 7-67	692	884	985	1010				
8-11-67	237	284						
21-12-67	321	504	393	658			324	317
7-12-67	234	342	279	377				
20-12-67	348	420	427	401				356
15-12-67	682	657		519				353
9-12-67	80	112	145					90
4-12-67	343	265	201	304				
12-12-68	79				222	65		
26- 6-68	165	207	214	156				
25- 6-68	146	174		133				
24-11-67	333	263	280	152				
5-12-67	290	397		594			406	
25-10-67	73	293	290	126				
20-10-67	109	118	140	130		222		
30-10-67	334	237						

RATS HYPERTENDUS

7-10-67	225	223		274		326	330	378
7-10-67	287	284					199	
6-11-67	256	226	194	171				
19-12-67	421	413	380	367				
29-11-67	291	262	171	231				318
31-10-67	409	345	346	510		259		
5- 1-68	435	371	513			414		
31-10-67	311		252	248		290		
6-11-67	280							308

RESISTANCES DES LITS CORONARIENS

RATS NORMAUX

	Tyrodé	Adrénaline	Adrénaline + Phentolamine	Adrénaline + Propranolol	Acétyl-choline
30- 6-67	263		257		309
4- 7-67	402				481
7- 7-67	347			345	300
6- 7-68	344	324			
5- 7-67	279	261			
19- 6-67	292	179		471	
21- 7-67	450	297	386	301	
21- 7-67	143	279			145
24- 7-67	218	178			236
6- 4-67	249	387	285		391
27- 4-67	213	245	102	127	
23- 3-67	324	285	259	344	
21- 2-67	656			1377	
13- 4-67	153	506			
21- 3-67	226	320		343	
30- 3-67	265	276	134	201	
4- 4-67	276	270	159	307	
13- 4-67	192	115	144		
20- 3-67	211	180			
13- 2-67	1907	643	443	745	
11- 7-67	282	350		449	422
23- 3-67	110			198	
11- 5-67	116		122		
25- 7-67	150				249
	254				
	117	185	345	304	
25- 7-67	235		174	141	
25- 7-67	226		319		
14- 5-67	116		116		

C

A

RATS HYPERTENDUS

27- 6-67	210	374	422
23- 6-67	235	219	295
	306	232	184
26- 7-67	311	303	298
27- 7-68	277	375	385

RESISTANCES DES LITS MUSCULAIRES

RATS NORMAUX

	Tyrode	Adrénaline	Adrénaline + Phento- lamine	Adrénaline + Propra- nolol	Angio- tensine	Brady- kinine	Vaso- pressine	Kalli- créine
2-10-67	249	221	249	300			211	54
3-10-67	252	226		262				
6-10-67	205	151	208	155			211	54
10-10-67	90	105	59	98				
12-10-67	191	145	206	223			158	
12-10-67	188	96		178				
19-10-67	170	233	180				144	
13-10-67	122	130	211	247				
24-10-67	167	167			138		263	162
14-11-67	275	230	268	277		228		177
23-11-67	168							
10- 1-68	249	193				297		
26-10-67	176	180	825	201				
17-10-67	117	136	91	106			179	
28- 9-67	241	258	232	260			242	
17-10-67	46	60	133	92			125	
27-11-67	268	265	226	300	349			
20-11-67	211	252	111	328				
15-11-67	207	220	208	197	243			92

RATS HYPERTENDUS

12- 7-68	459	474	472	432				
12- 1-68	395	431	451	380	324			

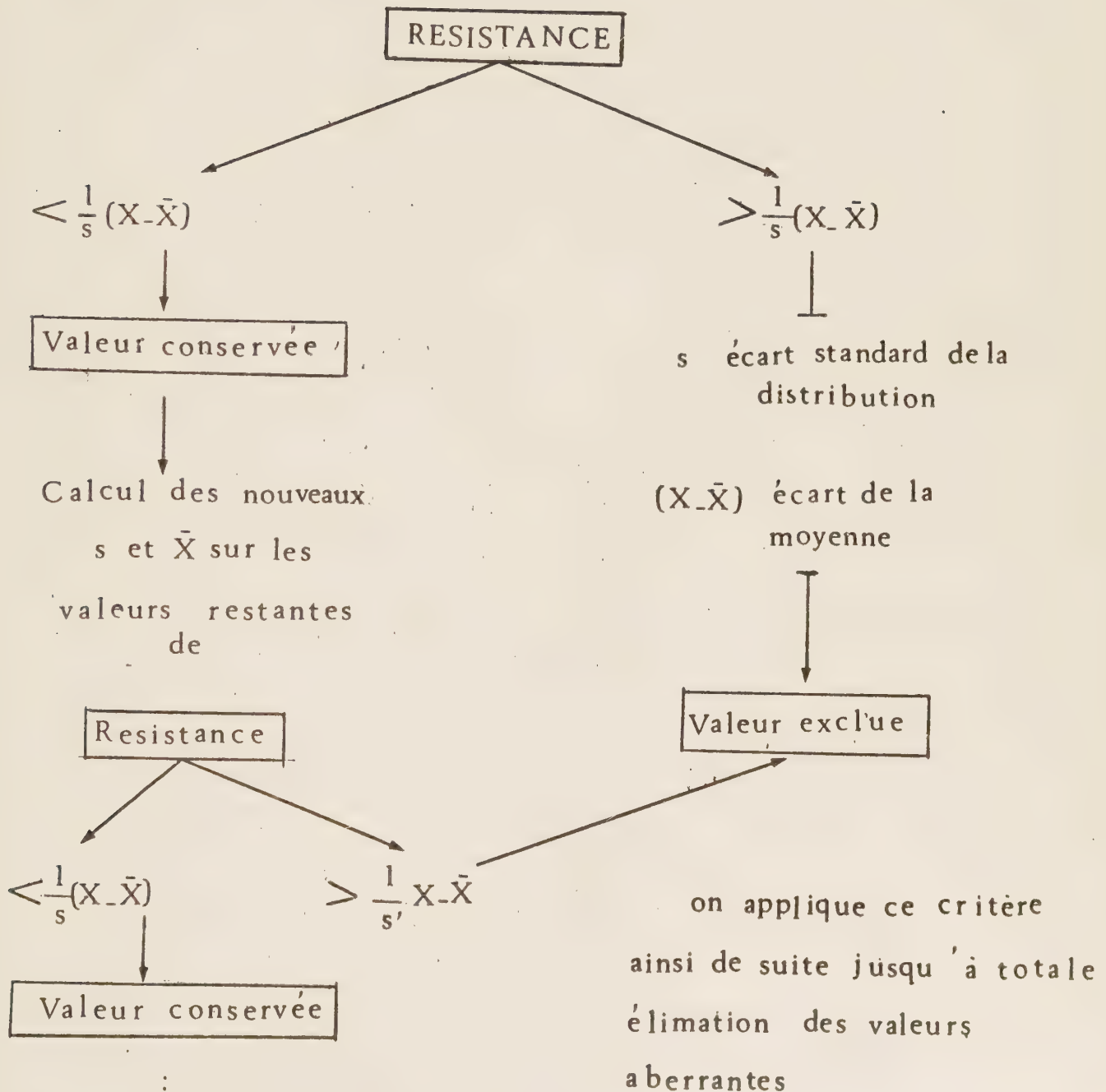
De plus, la durée du prélèvement de l'organe à étudier peut être très variable. Les séquences selon lesquelles se déroulent l'expérience peuvent entraîner également des modifications énormes du tonus de départ des vaisseaux. Il est bien évident qu'un organe qui reçoit de l'adrénaline ou de la kallicréine dans un premier temps, ne pourra pas réagir de la même façon par la suite, à l'action de l'angiotensine par exemple. Pour comparer nos résultats assez hétérogènes entre eux, à cause des erreurs dues à l'étalement des expériences dans le temps et en raison de l'absence de randomisation des rats etc..., une seule possibilité s'offre à nous : l'analyse des résultats par test statistique, après élimination des valeurs les plus aberrantes (cf. plus loin). Lorsque les valeurs aberrantes sont retirées, nous appliquons un test statistique à nos séries de résultats, correspondant aux résistances de tel lit vasculaire, et à l'action de telle ou telle substance. Nous utilisons alors un test de comparaison de la variance, ou test de F qui, en biologie, est très fréquemment utilisé. Les tests statistiques ont été effectués à la Programma 101.

3) Elimination des valeurs aberrantes

Nous l'avons dit, certaines valeurs de résistances dès le premier abord nous ont paru aberrantes, soit que ces résistances sont trop élevées par rapport à la moyenne, soit au contraire trop basses. Nous pensons que ces valeurs élevées sont dues à des conditions expérimentales pas toujours favorables : une préparation longue et difficile par exemple. L'organe isolé peut souffrir beaucoup de l'anoxie et du froid. Notre expérimentation porte sur un grand nombre de rats, et s'échelonne dans le temps sur plus de deux ans, en des périodes très différentes.

Critère de CHAUVENET

Elimination des valeurs aberrantes



Certains rats sont rester plus longtemps dans leur cage que d'autres. Tous ces facteurs font que du point de vue expérimental il n'est pas très étonnant de trouver des valeurs un peu extraordinaires. Nous aurions pu enlever les valeurs qui nous paraissent erronées au premier abord, mais nous préférons opérer mathématiquement en appliquant le critère de CHAUVENET. Ce critère démontre que les valeurs qui sont plus grandes que $\frac{1}{\sigma} (x - x')$ doivent être exclues.

σ est l'écart type de la dispersion.

x est la moyenne des valeurs.

x' est la valeur qui s'écarte beaucoup de la moyenne.

Par exemple sur les lits coronariens chez les rats Normaux, pour le Tyrode, les valeurs 450 et 656 (cf. page 33 quarte) sont élevées et s'éloignent de la valeur de la moyenne.

LITS CORONARIENS NORMAUX

	Moyenne	σ	Nombre de mesures
Tyrode	253	$\sqrt{12455}$	29

critère de CHAUVENET :

$$V = \frac{x - x'}{\sigma} =$$

$$V = \frac{656 - 253}{\sqrt{12455}}$$

$$V = \frac{403}{111} = 3,690$$

Dans le tableau de CHAUVENET : pour 29 valeurs, V doit être supérieur à 2,35 or 3,630 est supérieur à 2,35.

RATS NORMAUX

	Tyrodé	Adrénaline	Adrénaline + Phentolamine	Adrénaline + Propranolol	Isoprénaline	Phényléphrine
26-9-67	254	258	309	408	107	154
25-3-68	117	134	98	105	190	309
26-3-68	176	175		193	173	321
27-3-68	374	260	242	205	217	
7-5-68	196	135	97	209	471	445
15-5-68	359	312		430	359	351
17-5-68	325	350		319	442	
29-4-68	273	318	190	97	280	348
8-5-68	196	179	149	225		308
17-6-68	291	256		294		
18-6-68	141	190			331	319
27-6-68	367	349	176	341	213	364
28-6-68	304	264	136	178		

RATS HYPERTENDUS

22-5-68	103	223		160	201	344
26-3-68	70	154	200		141	306
23-4-68	109	142	110	169		
16-5-68	157	199		165	140	275
19-6-68		289			268	
9-5-68		278	197		256	

RATS NORMAUX

	Tyrode	Adrénaline	Adrénaline + Propranolol	Adrénaline + Phento- lamine	Phény- léphrine	Kalli- créine	Vaso- pressine	Brady- kinine
16-10-67	196	231	197	154				
27- 6-68	170	151	178	168				
24- 6-68	127	148	176	172	137			
18- 7-67								
8-11-67	237	284					324	317
21-12-67	321		393					
7-12-67	234	342	279	377				356
20-12-67	348		427					353
15-12-67								
9-12-67	80	112	145					90
4-12-67	343	265	201	304				
12-12-68	79					65		
26- 6-68	165	207	214	156	222			
25- 6-68	146	174		133				
24-11-67	333	263	280	152			406	
5-12-67	290	397						
25-10-67	73	293	290	126				
20-10-67	109	118	140	130		222		
30-10-67	334	237						

RATS HYPERTENDUS

7-10-67	225	223		274		326	330	378
7-10-67	287	284					199	
6-11-67	256	226	194	171				
19-12-67	421	413	380	367				
29-11-67	291	262	171	231				318
31-10-67	409	345	346	510		259		
5- 1-67	435	371	513			414		
31-10-67	311		252	248		290		308
3-11-67	280							

RESISTANCES DES LITS CORONARIENS

RATS NORMAUX

	Tyrodé	Adrénaline	Adrénaline + Phentolamine	Adrénaline + Propranolol	Acétylcholine
30- 6-67	263		257		309
4- 7-67					
7- 7-67	347	324		345	481
6- 7-68	344	261			300
5- 7-67	279	179		471	
19- 6-67	292	297	386	301	
21- 7-67		279			
21- 7-67	143	178			145
24- 7-67	218	387	285		236
6- 4-67	249	245	102	127	391
27- 4-67	213	285	259		
23- 3-67	324			344	
21- 2-67					
13- 4-67	153				
21- 3-67	226				
30- 3-67	265	320		343	
4- 4-67	276	276	134	201	
13- 4-67	192	270	159	307	
20- 3-67	211	115	144		
13- 2-67		180			
11- 7-67	282	350		449	422
23- 3-67	110			198	
11- 5-67	116		122		
25- 7-67	150				249
	254				
	117				
	235	185	345	304	
	226		174	141	
	116		319		

C

A

RATS HYPERTENDUS

27- 6-67	210	374	422
23- 6-67	235	219	295
	306	232	184
26- 7-67	311	303	298
27- 7-68	377		

RESISTANCES DES LITS MUSCULAIRES

RATS NORMAUX

Tyrode	Adrénaline	Adrénaline + Phentolamine	Adrénaline + Propranolol	Angiotensine	Bradykinine	Vasopressine	Kallikréine
2-10-67	221	249	300			211	54
3-10-67	226		262				
6-10-67	151	208	155			211	54
10-10-67	90	59	98				
12-10-67	191	206	223			158	
12-10-67	188		178				
19-10-67	170	180				144	
13-10-67	122	211	247				
24-10-67	167			138		263	162
14-11-67	275	268	277		228		177
23-11-67	168				297		
10- 1-68	249						
26-10-67	176					179	
17-10-67	117	91	201			242	
28- 9-67	241	232	106			125	
17-10-67		133	260				
27-11-67	268	226	92	349			
20-11-67	211	111	300				
15-11-67	207	208	328	243			92
			197				

RATS HYPERTENDUS

12- 7-68	459						
12- 1-68	395	472	432	324			
		451	380				

Nous établissons alors la moyenne avec les valeurs des résistances en supprimant 656.

LITS CORONARIENS

Moyenne	σ	Nombre de mesures
239	$\sqrt{7730}$	27

$$V = 2,40$$

Pour 27 valeurs, V doit être également supérieur à 2,35. On peut donc éliminer 450. Par contre les valeurs 110 et 347 ne peuvent être éliminées.

D'après les critères de CHAUVENET, nous pouvons éliminer 667

506

643

correspondant aux résistances dues à l'adrénaline sur le lit coronarien normal (cf. tableau 33 quarte).

Nous avons donc opéré ainsi pour toutes les séries de valeurs de résistances, et après seulement nous avons pu leur appliquer un test de F.

4) L'analyse statistique des résultats test de F.

Cette analyse a été réalisée à l'aide d'une programma 101. Nous disposons de la carte magnétique provenant de la programmathèque de la maison Olivetti. La carte nous permet d'effectuer directement le calcul d'analyse de variance.

Résistance

à une Substance au Tyrode à l'Adrénaline à l'Adrénaline + une Substance

ANALYSE DE LA VARIANCE

Equation d'Analyse de la Variance

$$\sum_{ij} (x_{ij} - \bar{x})^2 = \underbrace{\sum_i n_i (\bar{x}_i - \bar{x})^2}_{S_a^2} + \underbrace{\sum_{ij} (x_{ij} - \bar{x}_i)^2}_{S_r^2}$$

soit :

Carrés moyens

TEST DE F.

Seuil fixé $p = 0,05$

$$F = \frac{\bar{S}_a^2}{S_r^2}$$

Lecture dans la Table de SNEDECOR du F.

relatif au $N-1 = (k-1) + (N-k)$ d.d.l. au
seuil fixé

Comparaison

Si F significatif

Hypothèse d'action du
facteur contrôlé vérifiée

pour 95 % des cas

Sinon

Hypothèse erronée

Calcul
Programmé

exécuté
sur

PROGRAMMA 101

Après avoir donné le code du calcul grâce à la carte magnétique, il suffit alors d'introduire les valeurs à comparer. Par exemple nous comparons l'action de l'adrénaline par rapport à celle du Tyrode, dans le lit coronarien (cf. page 36^{quart}). Avec le Tyrode, la moyenne des résistances est de 224 alors que pour l'adrénaline celle-ci est de 248.

Pour 15 degrés de liberté, (16 valeurs expérimentales cf. tableau général des résistances dans le lit coronarien page 33^{qua}.), la valeur F. dans la table de Snédécór doit être supérieure à 2,11 pour que la différence de résistance soit significative avec une probabilité supérieure ou égale à 95%.

Dans le cas présent la valeur F. est de 2,159 ce qui est supérieur à 2,11. On peut donc dire que l'adrénaline est alors vaso-constrictrice par rapport au Tyrode avec une probabilité au moins égale à 95%.

Nous comparons la résistance de l'adrénaline à celle du Tyrode, la résistance de l'acétylcholine, de l'angiotensine, de la kallicréine etc..., à celle du Tyrode. L'acétylcholine est dite, vaso-constrictrice si elle entraîne une augmentation de la moyenne des résistances de 95% par rapport à la moyenne des résistances dues au Tyrode.

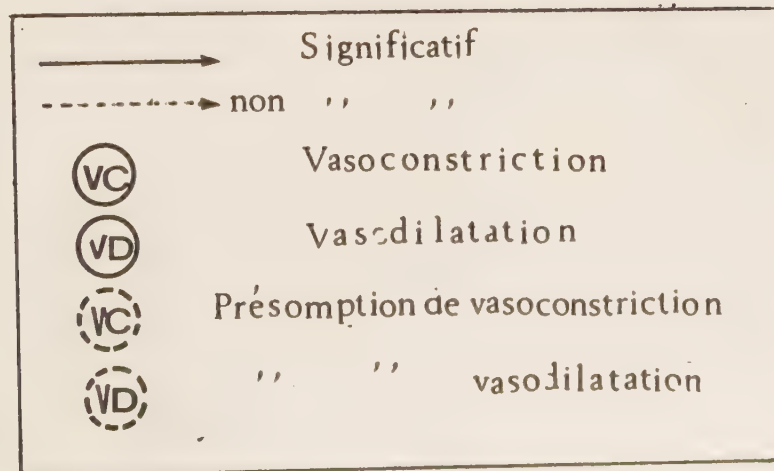
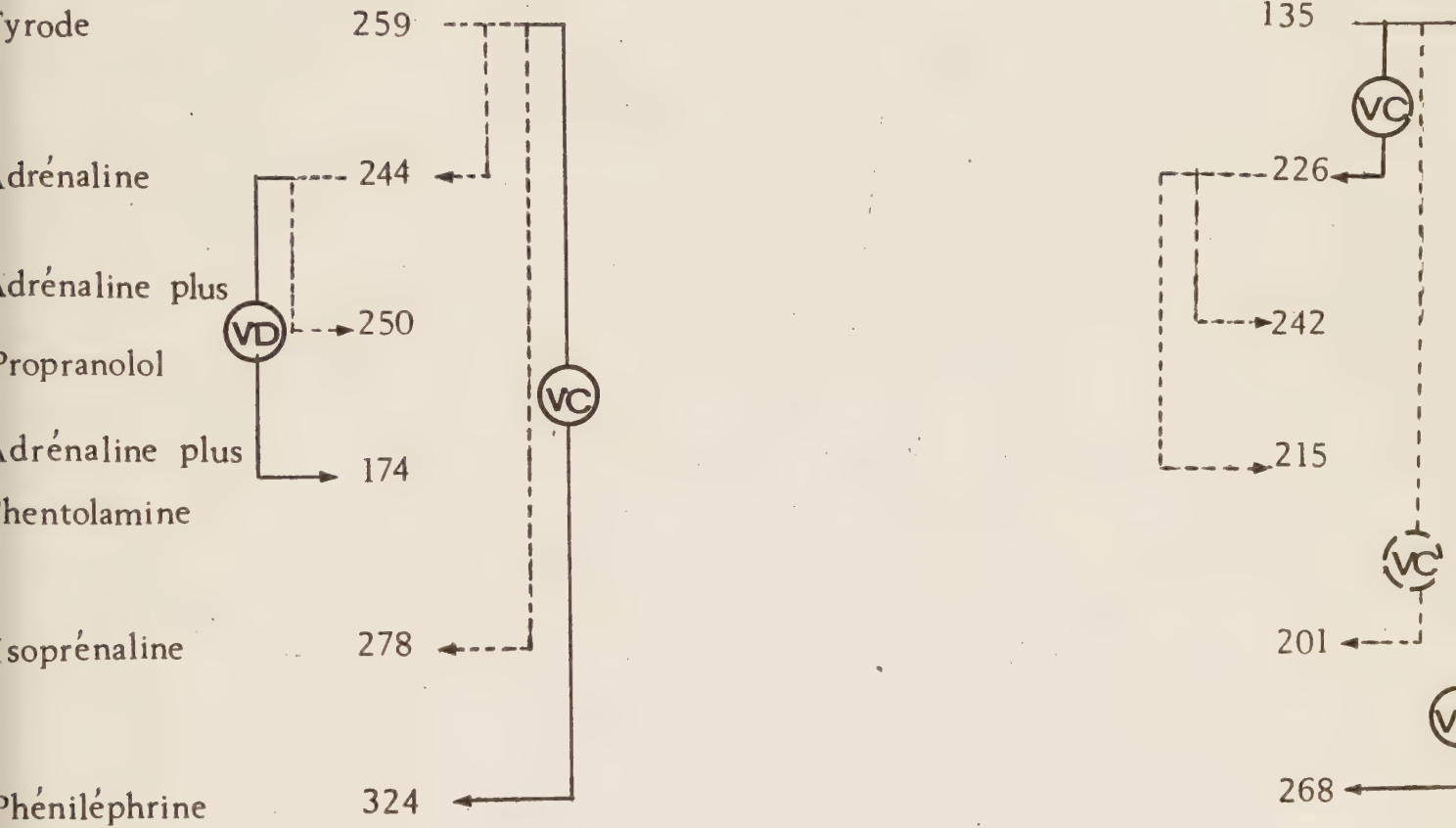
- Mais c'est à l'adrénaline que nous comparons l'action du propranolol ou de la phentolamine additionnés à celle-ci pour voir si les bloquants des Alpha et Béta récepteurs entraînent une modification par rapport à l'action de l'adrénaline seule.

A partir des résultats donnés par le test statistique nous pouvons établir pour les différents lits vasculaires les valeurs de résistances correspondant à chacune des substances étudiées.

LITS. MESENTERIQUES

Rats Normaux

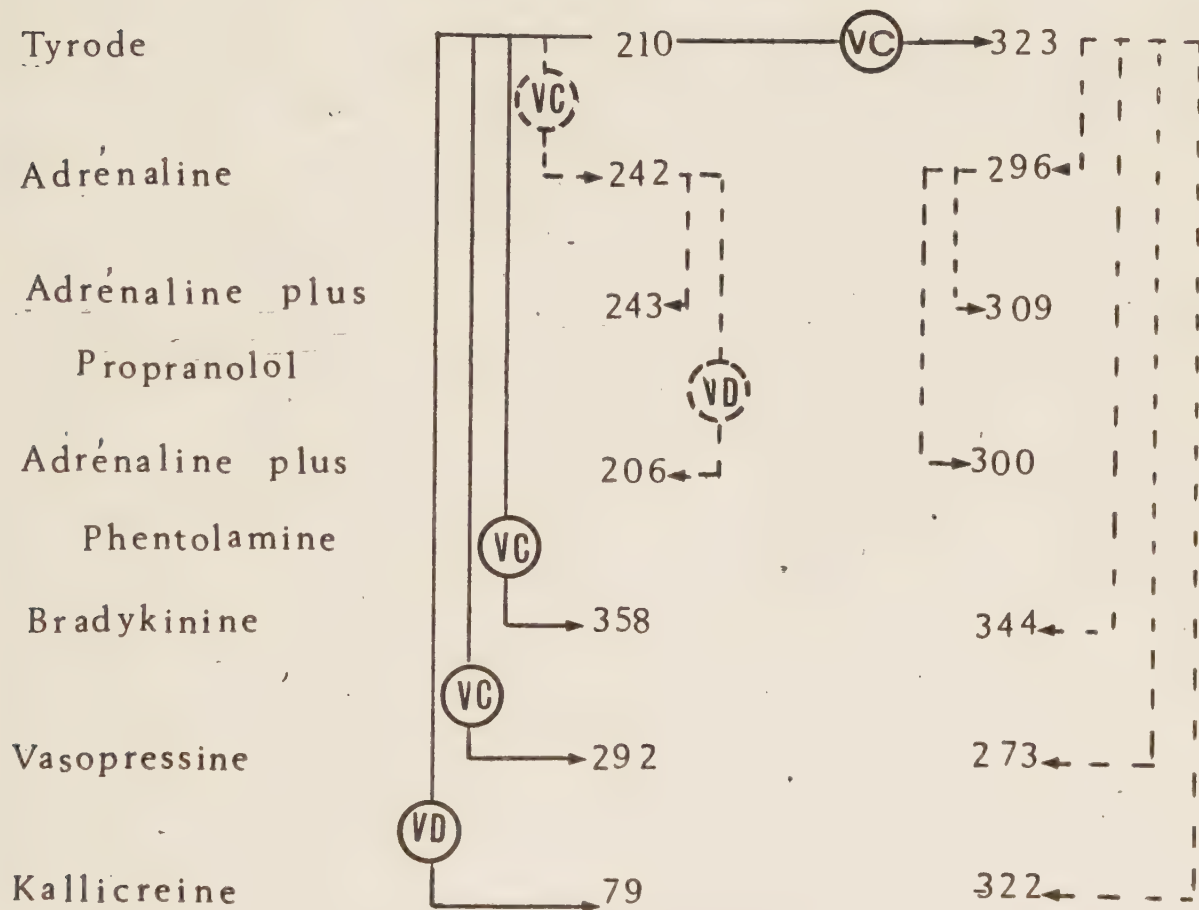
Rats Hypertendus



LITS RENAUX

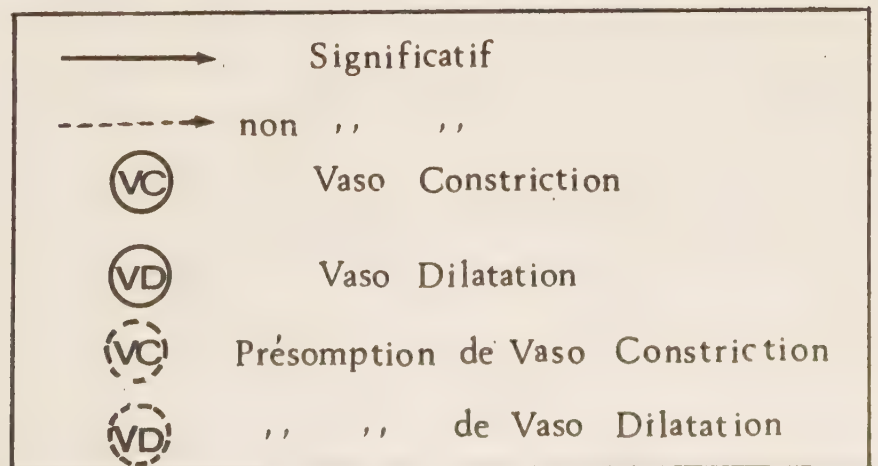
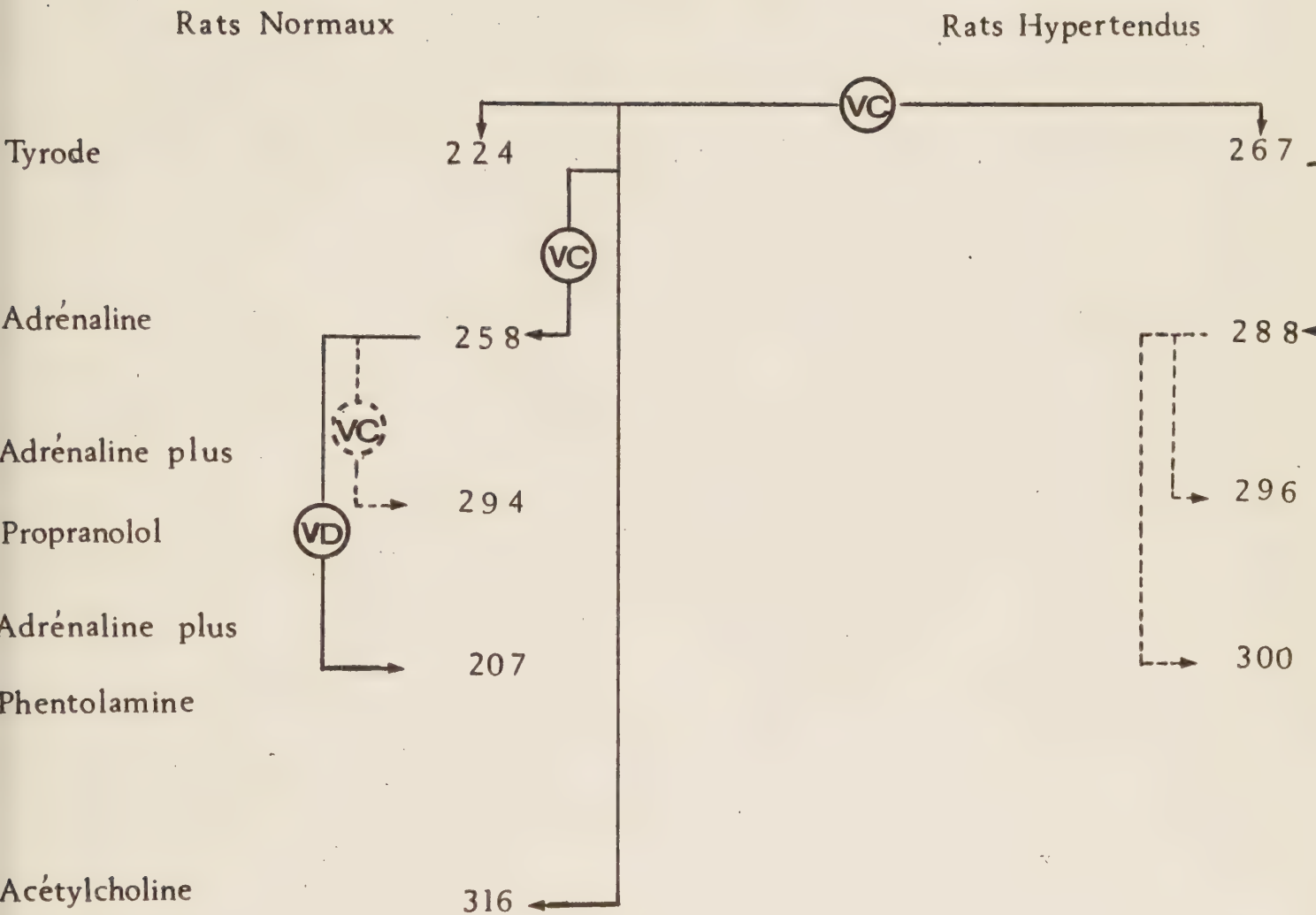
Rats Normaux

Rats Hypertendus



→	Significatif
- - -	non " "
VC	Vasoconstriction
VD	Vasodilatation
VC	Presomption vasoconstriction
VD	" " vasodilatation

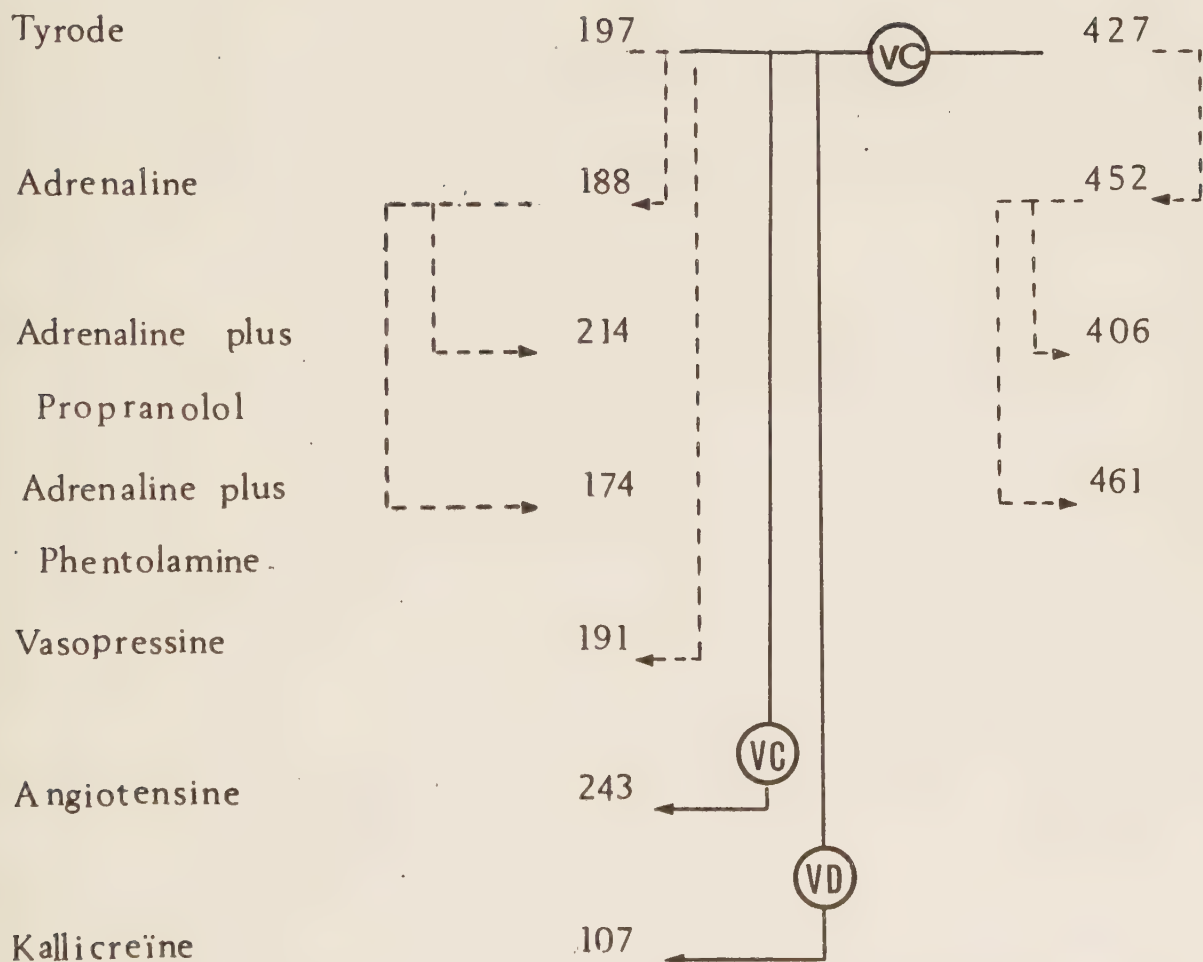
LITS CORONARIENS



LITS MUSCULAIRES

Rats Normaux

Rats Hypertendus



Bradykinine

—————→	Significatif
- - - - -→	non
VC	Vaso Constriction
VD	Vaso Dilatation

5) Commentaire des résultats

a) Sur les lits vasculaires

Etude du lit mésentérique normal (cf. tableau page 36bis)

Le lit mésentérique répond à l'action de l'adrénaline d'une façon variable, cette action n'a pu être mise en évidence d'une manière significative.

- Action des bloquants des Alpha

L'addition de phentolamine à l'adrénaline entraîne une chute marquée de la résistance vasculaire, nous passons d'une résistance à 244 avec l'adrénaline à une résistance de 174, pour le mélange de l'adrénaline + phentolamine.

- Action des bloquants des Béta

Le propranolol ajouté à l'adrénaline n'agit pratiquement pas sur la vaso-motricité mésentérique.

- Action des stimulants spécifiques des Béta récepteurs

L'isoprénaline n'exerce pas d'action notoire sur la vaso-motricité mésentérique.

- Action des stimulants spécifiques des Alpha récepteurs

Par contre, la phényléphrine met en évidence une augmentation de la résistance de la paroi vasculaire du lit mésentérique, la phényléphrine est très nettement vasoconstrictrice sur ce lit vasculaire.

Le lit rénal (cf. tableau page 36ter)

Le lit rénal réagit généralement par une vasoconstriction à l'action de l'adrénaline bien que celle-ci n'ait pu être mise en évidence avec une probabilité supérieure à 95%.

- Action des bloquants des Alpha récepteurs

La phentolamine qui bloque les Alpha récepteurs ajoutée à l'adrénaline, entraîne une vaso-dilatation, mais celle-ci n'est pas certaine avec une probabilité de 95%. Cependant la résistance, de 242 sous l'effet de l'adrénaline seule, chute à une valeur de 206 pour le mélange.

- Action des bloquants des Béta récepteurs.

Ici l'addition de propranolol à l'adrénaline n'entraîne pas une vaso-constriction plus marquée que celle obtenue par l'action de l'adrénaline seule.

- Autres substances.

-La bradykinine a une action vaso-constrictrice très marquée puisque nous passons d'une résistance de 210 avec le Tyrode à une résistance de 358.

-La vasopressine, a une action vaso-constrictrice notoire.. (R = 292 contre une résistance de 210 avec le Tyrode).

-La kalicréine est nettement vaso-dilatatrice puisqu'elle fait tomber la résistance de 210 à 79.

Le lit coronarien (cf. tableau page 36 quarte)

L'adrénaline exerce une action très nettement vaso-constrictrice sur les vaisseaux coronaires, c'est ainsi que nous voyons leur résistance s'élever et passer de la valeur 224 à 258. Du fait de cette augmentation de résistance, le débit se trouve nettement diminué.

L'addition de propranolol à l'adrénaline entraîne elle aussi une vaso-constriction très marquée des vaisseaux coronariens. Cette vaso-constriction est plus importante que celle entraînée par l'adrénaline seule, puisque la résistance s'élève de 258 à 294, mais toutefois cette augmentation due au

propranolol n'est pas significative avec une probabilité supérieure à 95%.

Par contre, l'addition de phentolamine à l'adrénaline entraîne une vaso-dilatation, marquée par une diminution très nette de la résistance puisque celle-ci est de 258 avec l'adrénaline seule et tombe à 207 pour le mélange adrénaline + phentolamine.

L'acétyl-choline a une action nettement vaso-constrictrice puisque la résistance passe de 224 pour le Tyrode à 316 pour l'acétyl-choline.

Le lit musculaire (cf. tableau page 36 quinte).

Sur le lit musculaire l'action de l'adrénaline se traduit par une légère vaso-dilatation qui hélas, n'est pas significative avec une probabilité de 95% mais qui cependant n'est pas tout à fait négligeable puisque nous obtenons une résistance de 197 sous l'effet du Tyrode contre une résistance de 188 sous l'action de l'adrénaline.

- Action des bloquants des Béta récepteurs

Le propranolol ajouté à l'adrénaline entraîne une vaso-constriction légère qui n'est pas significative avec une probabilité de 95%. Avec l'adrénaline la résistance qu'oppose les vaisseaux musculaires est de 188 tandis que l'addition de propranolol augmente la résistance de ces vaisseaux jusqu'à une valeur de 214.

- Action des bloquants des Alpha récepteurs

La phentolamine associée à l'adrénaline déclenche une vaso-dilatation peu marquée avec une probabilité inférieure à 95% mais qui cependant doit être prise en considération.

- Les autres substances.

-La vasopressine n'a pas ici d'action évidente, elle semble sans action sur le lit musculaire.

Par contre l'angiotensine induit une vaso-constriction certaine. La résistance est de 197 sous l'action du Tyrode et s'élève à 243 avec l'angiotensine.

-La kallicréine, entraîne une action vaso-dilatatrice évidente, la résistance tombe de 197 à 107 sous l'action de celle-ci.

b) Action des substances par rapport aux différents lits.

L'adrénaline exerce une action variable selon les lits vasculaires étudiés. Elle se révèle vaso-constrictrice sur les vaisseaux coronaires et resserre leur calibre, ce qui entraîne une diminution du débit. L'adrénaline est également vaso-constrictrice sur le lit rénal avec une probabilité de l'ordre de 90%.

Par contre, l'adrénaline se montre vaso-dilatatrice dans les vaisseaux des muscles de la patte antérieure du rat.

- Les bloquants des Alpha récepteurs (type phentolamine)

La perfusion de phentolamine additionnée d'adrénaline entraîne dans tous les lits vasculaires une vaso-dilatation marquée.

- Les bloquants des Béta récepteurs (type propranolol)

L'action des bloquants des Béta est moins uniforme que l'action des bloquants des Alpha.

Pour les lits coronariens et musculaires le propranolol augmente l'effet vaso-constricteur de l'adrénaline.

Pour le lit mésentérique, l'action vaso-constrictrice du propranolol ajouté à l'adrénaline est moins nette

que dans le cas précédent.

Par contre, pour le lit rénal l'addition de propranolol à l'adrénaline n'entraîne aucune modification vaso-motrice par rapport à l'adrénaline seule.

- Substances agissant spécifiquement sur les Alpha récepteurs.

La phényléphrine a toujours, quel que soit le lit vasculaire considéré, une action vaso-constrictrice très nette, ceci est plus particulièrement évident sur le lit mésentérique.

- Substances à action Béta. spécifique.

Contrairement à ce que nous pouvions attendre, l'isoprénaline s'est révélée vaso-constrictrice sur le lit mésentérique ; mais nous n'avons pas fait systématiquement les essais de cette substance sur les autres lits vasculaires et ne pouvons en tirer des conclusions valables.

- Substances dites à action directe.

Les substances telles que la vasopressine, la kallikréine, la bradykinine se sont montrées plus actives que les substances agissant par l'intermédiaire des récepteurs Alpha et Béta. Ainsi la vaso-pressine est vaso-constrictrice sur tous les lits vasculaires, nous n'avons pas pu faire un nombre d'essais suffisants sur le lit mésentérique.

- La bradykinine que nous avons essayée sur le lit rénal a sans aucune discussion un effet vaso-constricteur très marqué.

- La kallikréine s'est montrée toujours vaso-dilatatrice surtout sur les lits rénal et musculaire.

- Pour ce qui est de l'acétyl-choline, celle-ci se caractérise par une activité vaso-constrictrice.

c) Les animaux hypertendus

Pour les animaux hypertendus à l'exception du lit

mésentérique, les substances quelles qu'elles soient, se sont révélées inefficaces à déclencher une action vaso-motrice notable. Les résistances pour toutes les substances restent inchangées sous l'effet de l'adrénaline, des bloquants des Alpha et Béta récepteurs ou des substances à action directe. Seul le lit mésentérique répond à l'action de l'adrénaline, il réagit par une vaso-constriction notable, de même il réagit à l'action de la phényléphrine par une vaso-constriction très importante elle aussi.

Il faut noter également que les lits coronariens rénaux et musculaires des animaux hypertendus partent d'un niveau de résistance au Tyrode nettement supérieur à celui des animaux normaux.

Seul le lit mésentérique des animaux hypertendus présente une résistance au Tyrode inférieure à celle des animaux normaux.

IV

DISCUSSION

GENERALE

A - LIMITES, AVANTAGES ET INCONVENIENTS
DE LA TECHNIQUE.

Ce court rappel de données actuellement admises nous permet de bien préciser l'intérêt et les limites de la technique adoptée.

- Nous avons situé notre technique parmi les autres études de la vaso-motricité. Les tableaux (page 3bis et 3ter) soulignent déjà les avantages et les inconvénients sur le plan méthodologique de l'étude de la vaso-motricité in vivo, et sur des organes isolés. Il est certain que les paramètres hémodynamiques sont beaucoup plus faciles à établir lorsqu'on perfuse des lits vasculaires isolés : et c'est la raison majeure de notre choix.

- Nous avons essentiellement testé la boucle vasculaire constituée par l'artériole. Nous avons rappelé les bases physiologiques actuellement admises concernant le système nerveux végétatif. L'existence de médiateurs neuro-humoraux est à l'origine de toutes les synthèses physiopharmacologiques actuelles. En réalité, les préparations étudiées sont soustraites aux actions végétatives transmises par voie nerveuse. Par contre, notre but est d'analyser la réponse de lits vasculaires isolés aux diverses substances neuro-humorales actives, et de leurs antagonistes par voie vasculaire.

- Nous avons rappelé les travaux qui permettent de comprendre l'existence d'un tonus vasculaire sur les préparations de lits vasculaires isolés, en soulignant l'hypothèse de BOZLER. Cet auteur admet la présence de cellules musculaires unitaires responsables d'un tonus et d'une activité

indépendante du système nerveux jusqu'à un certain point, et de cellules multi-unitaires qui en dépendent directement.

Le lit vasculaire post-artériolaire capillaire a la possibilité (on l'admet) de se contracter et de se relâcher rythmiquement. La fréquence de ces mouvements, la durée relative des phases de contraction et de dilatation dépendent du tonus artériolaire d'origine nerveuse, (ici supprimé), et des substances apportées par le courant sanguin. Dans les conditions d'anoxie relative dans lesquelles nous opérons, nous admettons que les sphincters pré-capillaires sont relâchés et n'interviennent pas.

Notre étude aboutit ainsi à réaliser l'inventaire des Alpha et des Bêta récepteurs et de l'activité vaso-motrice qu'ils déterminent, dans les lits étudiés.

Bien entendu, cela ne permet pas de préjuger des réactions vaso-motrices *in vivo* où les conditions locales peuvent annuler, voire inverser, les influences nerveuses et humorales vaso-motrices (que l'on songe, aux métabolites créés lors de la contraction musculaire).

Nous nous sommes efforcés d'éliminer les phénomènes d'auto-régulation qui peuvent intervenir lors de la perfusion des vaisseaux à pression trop élevée. Nous nous sommes obligés à ne travailler qu'à des débits faibles (inférieurs à 3,75 ml/mn). De même, nous nous sommes soustraits au phénomène de tachyphylaxie en n'utilisant pas plus de trois fois à la suite la même substance. Les problèmes posés par la quantification des résultats à partir des lois de l'hémodynamique nous ont paru quelque peu difficiles à résoudre. C'est sans doute pour cela que nous avons utilisé deux techniques différentes pour expliciter nos résultats. La première consistait à tracer d'après les données expérimentales, sur papier

logarithmique, les droites correspondant à chaque substance et pour les comparer entre elles, nous définissons une résistance de base correspondant à la pression de 75 mm de Hg arbitrairement choisie pour toutes les préparations, la résistance correspondant à cette pression de perfusion, pour le Tyrode est par définition égale à 100 (J. BAILLET-SCHLOTTERER - PIDOUX 6).

La deuxième technique, celle que nous avons définitivement utilisée consiste à établir les droites de régression à partir des valeurs expérimentales transformées en valeurs logarithmiques, et de comparer la pente des différentes droites correspondant aux substances. Nous avons adopté, que la résistance vasculaire opposée à une substance est égale à la pente de la droite de régression correspondant à celle-ci.

Nous avons en définitive opté pour cette deuxième technique bien que la première respecte également les lois de l'hémodynamique telles qu'elles ont été étudiées par BURTON. Mais la deuxième technique permet d'obtenir une valeur réelle pour le Tyrode et non plus arbitrairement égale à 100 ; c'est d'ailleurs ce qui nous a permis de montrer que les vaisseaux des animaux hypertendus opposent au passage du Tyrode une résistance supérieure à celle des rats normaux.

De plus le problème de "vitalité" de notre préparation se trouve pratiquement résolu si l'on admet avec JOHANSON et LJUNG (57) la présence de cellules unitaires à activité "pace-maker" responsables d'un tonus myogène. Dans les préparations de lits vasculaires isolés, le tonus n'apparaît pas d'une façon évidente au premier abord, à la différence du muscle lisse intestinal isolé qui conserve très

longtemps ses mouvements péristaltiques in vitro. Ainsi cette technique présente - t- elle, outre sa grande simplicité des avantages réels. Cette technique permet de comprendre les effets qui reviennent à l'action propre des drogues étudiées sans faire intervenir les facteurs de la régulation générale, elle permet d'éliminer les facteurs d'origine mécanique, tels que les battements cardiaques. Lorsque l'on teste l'activité due au mélange propranolol - adrénaline sur le lit coronarien on n'obtient pas d'accélération cardiaque puisque le coeur est arrêté, et on n'enregistre que l'activité vaso-motrice de ce mélange. La technique permet également d'éliminer les facteurs d'origine métabolique qui entrent en jeu sur l'animal entier. Elle est précise, les résultats en sont reproductibles, elle est applicable à l'étude d'un grand nombre de substances pharmacologiques.

La connaissance exacte des liquides de perfusion apporte une grande sécurité. On mesure avec précision les paramètres expérimentaux puisque le débit est imposé par une pompe à perfusion de précision et la pression mesurée directement sur un manomètre.

Toutefois cette technique présente un certain nombre d'inconvénients auxquels nous avons essayé de palier. On sait l'importance que joue l'hypoxémie sur la vaso-motricité, ainsi ROSS et collaborateurs (85) et HILTON et collaborateurs (53) trouvent que la perfusion des vaisseaux coronaires avec du sang pauvre en oxygène provoque une vasodilatation de ce territoire vasculaire. DAUGHERTY et SCOTT (36) montrent qu'une pression d'oxygène du sang de perfusion supérieure à 40 mm de Hg n'entraîne pas de modifications de la résistance vasculaire de la patte et des coronaires ; mais une pression d'oxygène inférieure à 40 mm de Hg entraîne une vasodilatation. Dans ces régions le lit rénal serait moins sensible à l'anoxie que les autres lits vasculaires

(vaso-motricité inchangée pour une pression d'oxygène égale à 10 mm de Hg).

Mais d'autre part cette anoxie nous est favorable puisqu'elle nous permet d'éliminer la résistance opposée par les capillaires au passage du liquide de perfusion et de ne tester que la vaso-motricité artériolaire.

Le pH de 5,5 du Tyrode est évidemment très acide et apporte vraisemblablement des modifications dans le système vasculaire. Nous savons l'importance de l'équilibre acido-basique MAHAS (70) le pH modifie le transfert des drogues dans les cellules à travers les membranes et exerce un effet sur la sensibilité des systèmes enzymatiques sur lesquels agissent les drogues. Si les conditions physiologiques sont modifiées par l'usage d'un liquide de perfusion très acide, celles-ci sont identiques pour toutes les expériences, et permettent néanmoins une comparaison des résultats.

B) EXPLICATIONS DE NOS RESULTATS
CHEZ LES ANIMAUX NORMAUX ET COMPARAISON
AVEC LES DONNEES EXPERIMENTALES OBTENUS PAR LES AUTEURS.

- Lit mésentérique :

L'action de l'adrénaline sur ce territoire vasculaire se manifeste dans la plupart des cas par une vasodilatation, bien que celle-ci ne soit pas très significative. Statistiquement, cette vaso-dilatation peut s'expliquer soit par une absence d'Alpha récepteurs, soit par une prédominance des récepteurs Béta sur les récepteurs Alpha, soit par une activité plus grande des récepteurs Béta.

L'addition de propranolol à l'adrénaline ne modifie pas significativement l'action de celle-ci. Par contre si l'on ajoute à l'adrénaline un bloquant des Alpha récepteurs la phentolamine par exemple, le mélange accentue l'action vaso-dilatatrice de l'adrénaline seule.

Ceci suggère la présence de récepteurs Béta dans le lit mésentérique ; qui sont sans doute plus actifs que les Alpha récepteurs. Les substances du type isoprénaline, qui agissent théoriquement et spécifiquement sur les Béta récepteurs n'entraînent pas ici une vaso-dilatation confirmée par rapport au Tyrode, mais au contraire, une très légère vaso-constriction qui n'est pas significative.

Il est bien improbable qu'il y ait absence totale d'Alpha récepteurs dans le lit mésentérique puisque la phentolamine accentue la vaso-dilatation engendrée par l'adrénaline seule.

De plus, s'il y avait réellement absence d'Alpha récepteurs, le propranolol n'entraînerait pas une très légère vaso-constriction par rapport à l'action de l'adrénaline seule.

La phényléphrine entraîne une vaso-constriction marquée confirmant la présence d'Alpha récepteurs.

En résumé, on peut donc dire que dans le lit mésentérique il y a à la fois présence d'Alpha et de Béta récepteurs; mais dans nos conditions de travail les Béta récepteurs sont plus actifs ou plus nombreux que les récepteurs Alpha, ce qui peut expliquer l'action vaso-dilatatrice de l'adrénaline sur le mésentère.

Nous étudierons tout d'abord les travaux très intéressants d' UCHIDA, BOHR et collaborateurs (97) d'une part et de ROGERS et ATKINSON (84) d'autre part. Ces travaux nous ont plus spécialement intéressés du fait de leur ressemblance avec notre technique.

UCHIDA, BOHR et collaborateurs (97) prélèvent une partie du système artériel mésentérique, isolé, perfusé par une solution saline (P S S) oxygénée, à 37°. Le débit imposé est variable et ils enregistrent la pression correspondante, (la pression n'excède jamais 60 mm de Hg afin de ne pas modifier les réactions vasculaires). C'est par l'évolution et la comparaison des résistances $R = \frac{\text{pression}}{\text{débit}}$ qu'ils comparent l'activité des substances vaso-motrices. Après un temps de stabilisation de la préparation de quelques minutes, les produits à étudier sont injectés par paliers de 10 minutes d'intervalle.

L'adrénaline à des doses assez faibles (10 ng à 100 ng) entraîne une vaso-constriction.

ROGERS, ATKINSON et collaborateurs (84), notent pour une technique très voisine de la nôtre une action vaso-constrictrice de l'adrénaline . C'est une préparation isolée de lit mésentérique (artère mésentérique et .

vaisseaux de faible calibre) où les nerfs sympathiques sont préservés. Elle est placée dans du Krebs oxygéné à pH 7,3 à 37°C. La perfusion est réalisée en circuit fermé, à débit constant, et la pression mesurée par un transducteur.

Pour supprimer la vaso-constriction initiale, on laisse reposer pendant 5 à 10 minutes la préparation ; après quoi les réponses à des injections artérielles d'adrénaline ou de noradrénaline sont reproductibles pendant une ou deux heures.

Les auteurs observent des augmentations de la pression de perfusion de base, proportionnelles à la dose de catécholamines injectées. Ils choisissent la dose d'adrénaline ou de noradrénaline qui détermine une vaso-constriction mesurée par une augmentation de pression d'environ 50 mm de Hg et étudient les modifications de réponse en fonction de la température et du pH du Krebs.

Dans les diverses conditions expérimentales ils réalisent un test de Student pour comparer ces variations. Avec ces techniques un peu différentes de la nôtre, GREEN et KEPCHAR (46) pensent que l'adrénaline stimule les Alpha récepteurs vaso-constricteurs. FOLKOW, FROST et collaborateurs (42) travaillant sur le mésentère de chat notent également une vaso-constriction entraînée par l'adrénaline. TEXTER, CHOU et collaborateurs (94) trouvent une action vaso-constrictrice de l'adrénaline sur le mésentère in situ de chien. ROSS (85) remarquent une action biphasique de l'adrénaline, d'abord vaso-constrictrice, puis vaso-dilatatrice, leurs travaux portent sur des mésentères de chat et de chien. De même, FAUCON et collaborateurs (38) observent une réponse biphasique. C'est en général la vaso-dilatation qui est la plus marquée.

Certains auteurs, BULBERING et BURN (18) notent une vaso-dilatation sous l'action de l'adrénaline.

Afin d'élucider la présence d'Alpha ou de Béta récepteurs, les auteurs qui ont utilisé les substances bloquantes des Alpha récepteurs (336, 348, 357 in GREEN et KEPCHAR) sont d'accord pour dire que l'utilisation des Alpha bloquants avec l'adrénaline donne une vaso-dilatation.

Nous n'avons pas trouvé d'exemples dans la littérature où les auteurs aient utilisé des bloquants des Béta récepteurs.

L'analyse de ces résultats contradictoires suggère la présence des deux sortes de récepteurs, ce qui est en accord avec nos résultats, et l'adrénaline selon les doses stimulerait soit les Alpha soit les Béta.

- Le lit rénal :

L'action de l'adrénaline s'est révélée quelque peu difficile à mettre en évidence dans le lit rénal où elle induit une vaso-constriction avec une probabilité inférieure à 95%.

L'addition de substance bloquant l'activité des récepteurs Béta par exemple le propranolol, n'entraîne pas de vaso-constriction plus marquée que celle observée pour l'adrénaline, ce qui peut faire penser à une absence des Alpha récepteurs.

La phentolamine qui bloque les Alpha récepteurs, additionnée à l'adrénaline, provoque une vaso-dilatation assez marquée bien que non significative à 95% ; ceci suggère la présence de Béta récepteurs. Mais si dans le lit rénal, il y a moins de récepteurs Alpha que de Béta, comment expliquer que l'adrénaline à elle seule, entraîne une vaso-constriction sur ce territoire vasculaire? Ceci suggère un manque de réactivité du lit rénal vis à vis du propranolol, celui-ci posséderait cependant les deux sortes de récepteurs, il faut noter en outre que le lit rénal serait moins sensible à l'action de l'adrénaline que le lit coronarien. Mais la différence de tonus de base joue certainement un rôle important dans la réponse vaso-motrice des lits vasculaires. Cette notion a été abordée par FAUCON et DUCHENE-MARULLAZ et collaborateurs (39). Dans les reins l'état de contraction initial est faible, et la réponse à l'adrénaline moyenne.

L'addition de phentolamine à l'adrénaline entraîne une vaso-dilatation assez importante confirmant la présence simultanée des récepteurs Alpha et Béta.

Nous avons également testé l'action de la bradykinine qui se révèle dans nos conditions expérimentales

vaso-constrictrice avec une probabilité supérieure à 95%. La vasopressine elle aussi, entraîne une vaso-constriction marquée des vaisseaux rénaux.

Au contraire la kallicréine est un vaso-dilatateur puissant des artérioles rénales.

Pour ce qui est du lit rénal, RICHARDS et PLANT (82) notaient déjà au début du siècle que l'adrénaline entraîne une vaso-constriction des vaisseaux rénaux. Pour des doses moyennes (0,5 mg) il y a réduction du flux rénal sans modification significative de la filtration. L'adrénaline contracte à la fois les artères afférentes et efférentes (PITTS 77). COW (32) AHLQUIST, SPENCER (in SELKURT 88) SMITH (90) GREEN et KEPCHARD (46) et enfin BOHR et UCHIDA (12) sont d'accord pour affirmer avec des préparations rénales assez différentes que l'adrénaline entraîne une vaso-constriction des vaisseaux rénaux. Ces résultats confirment l'augmentation de pression que nous avons observée dans nos préparations vasculaires. Nous n'avons trouvé dans la littérature qu'un seul auteur mentionnant une vaso-dilatation engendrée par l'adrénaline sur ce lit vasculaire, il s'agit de PEREZ-TOMAYO (73).

Les travaux concernant l'action de bloquants des Alpha et Béta récepteurs sont rares.

L'action de la bradykinine sur les artérioles rénales et de la kallicréine a peu suscité l'intérêt des physiologistes.

Par contre, l'action de la vasopressine a été étudiée par PITTS (77), celui-ci dit que la vasopressine à doses physiologiques n'a pas d'action notoire sur le débit rénal et par conséquent sur la résistance des vaisseaux et la filtration glomérulaire. Par contre, aux doses pharmaco-

logiques comme celles que nous avons utilisées, cette hormone a une action "pressive" importante. Comme son nom l'indique, cette hormone augmente les résistances des vaisseaux, et diminue le débit rénal. Mais PITTS souligne ensuite que le nom de vasopressine couramment utilisée pour cette hormone est "un faux nom", parce que celle-ci ne peut pas être sécrétée par la tige pituitaire en quantité suffisante pour agir sur la filtration rénale.

GREEN et KEPCHAR (46) notent que sur le chien l'injection intraveineuse de vasopressine entraîne une action variable. On peut donc se référer aux travaux de PITTS (77) pour dire que la vasopressine est sans doute vasoconstrictrice sur la circulation rénale.

- Lit coronarien :

L'adrénaline entraîne une vaso-constriction marquée des vaisseaux coronaires. L'addition d'une substance qui bloque les récepteurs Béta, par exemple le propranolol, exerce sur les vaisseaux coronaires une vaso-constriction plus marquée que l'adrénaline seule.

L'addition de phentolamine (bloquant des Alpha récepteurs) à l'adrénaline fait dilater les vaisseaux coronaires.

L'utilisation de substances Béta et Alpha bloquantes suggère à la fois la présence d'Alpha et de Béta récepteurs. Mais l'action Alpha l'emporte sur celle Béta puisque l'adrénaline seule induit une vaso-constriction notoire. Ceci peut s'expliquer par le fait :

- ou que les récepteurs Alpha sont en plus grand nombre dans la paroi des vaisseaux coronaires, que les récepteurs Béta

- ou que les récepteurs Béta sont moins actifs que les récepteurs Alpha

Cependant avant de tester l'action de l'adrénaline nous avons injecté directement l'acétylcholine dans la circulation coronaire et dans la majorité des cas nous avons commencé par faire agir l'adrénaline afin de "regonfler" le système en catécholamines et ceci explique peut être l'action vaso-constrictrice engendrée dans ce cas par l'acétylcholine.

ACTION DE L'ACÉTYLCHOLINE APRES ADRENALINE

	<u>11.VII.67</u>	<u>7.VI.67</u>	<u>24.VII.67</u>	<u>21.VII.67</u>
TYRODE	282	347	218	143
ADRENALINE	350	324	387	178
ACÉTYLCHOLINE	422	481	391	236

Comme le montre le tableau, l'acétylcholine dans ces conditions est nettement vaso-constrictrice.

ACTION DE L'ADRENALINE SEULE

	<u>5.VII.67</u>	<u>4.VII.67</u>	<u>25.VI.67</u>	<u>21.VII.67</u>
TYRODE	379	402	150	450
ACÉTYLCHOLINE	300	309	249	279

Il existe sans doute un rapport entre l'action de l'acétylcholine et la présence de catécholamines, puisque l'acétylcholine injectée après l'adrénaline est vaso-constrictrice, alors qu'autrement elle est vaso-dilatatrice.

Nous avons vu que l'acétylcholine avait deux modes d'actions différents : une action nicotinique qui provoque les mêmes effets que la stimulation du système orthosympathique (par exemple vaso-constriction sur les parois des vaisseaux), une action muscarinique dont les effets sont identiques à ceux produits par la stimulation des nerfs parasympathiques (par exemple, vaso-dilatation).

On sait qu'à fortes doses les effets orthosympathiques prédominent sur les effets parasympathiques.

De plus nous savons que le transmetteur chimique du système orthosympathique est la noradrénaline.

Aussi pouvons nous imaginer que peut être, lorsque le stock de catécholamines est rechargé, grâce à l'adrénaline que nous apportons par notre perfusion, l'acétylcholine agit comme s'il

y avait stimulation de l'orthosympathique et nous obtenons alors une vaso-constriction des vaisseaux.

Par contre, si nous faisons agir tout de suite l'acétylcholine sur la préparation sans avoir apporté de catécholamines auparavant, l'acétylcholine agit, donc avec des effets du type muscarinique, à savoir une vaso-dilatation.

GLOMSTEIN - HAUGE - OYE (45) ont trouvé dans des conditions assez voisines des nôtres (puisqu'ils travaillent sur coeur arrêté de rats) que l'adrénaline réduit le débit coronarien par suite d'une augmentation de la résistance des vaisseaux coronaires. AUYKUT (4) trouve également une vaso-constriction engendrée par l'adrénaline à petites doses (5 à 10 ng par litre) sur les coronaires de coeur arrêté de cochon d'inde perfusé par du Ringer oxygéné à la pression de 5 à 7 mm de Hg. Dans les conditions expérimentales également très voisines des nôtres, nous trouvons avec GLOMSTEIN - HAUGE - et OYE et AUYKUT (45, 4) que l'adrénaline est vaso-constrictrice sur les vaisseaux coronaires. KATZ - LINDNER et collaborateurs (60) observent également une vaso-constriction des vaisseaux coronaires due à l'adrénaline à la dose de 1 mcg sur le coeur isolé arrêté de chat perfusé par du sang. La même étude faite avec l'adrénaline sur coronaires de chien dans les mêmes conditions expérimentales, a révélé une action vaso-dilatatrice pour cette espèce animale. HASHIMOTO (50) a montré que sur le coeur isolé de chien perfusé par le sang d'un autre chien, l'adrénaline était vaso-constrictrice. D'autres auteurs ont étudié l'action vaso-motrice de l'adrénaline sur le coeur de chien in situ. BERNE (10) travaillant dans ces conditions sur le coeur arrêté, voit les débits des coronaires du coeur fortement diminués sous l'action de l'adrénaline, indiquant nettement

que celle-ci entraîne une vaso-constriction des vaisseaux coronaires. BERNE (10) a travaillé également sur les coeurs battants et en fibrillation. Il souligne que seuls les coeurs in situ arrêtés par du potassium, réagissent par une vaso-constriction marquée des vaisseaux coronaires . Par contre sur le coeur battant, l'adrénaline engendre une vaso-dilatation, dûe au renforcement de l'activité cardiaque, qui masque la vaso-constriction directe des coronaires.

Beaucoup d'auteurs ont étudié l'action de l'adrénaline sur les vaisseaux coronaires in situ ; nous citerons les travaux de WEGRIA et collaborateurs (98) qui trouvent sur le chien entier une augmentation du débit coronaire, due à l'adrénaline. D'ailleurs WEGRIA (98) conclut que l'adrénaline serait vaso-dilatatrice sur l'animal entier, provoquée par l'augmentation du débit cardiaque, ou par une augmentation de la tension artérielle.

Nous pouvons dire à la lumière de tous ces travaux que vraisemblablement l'adrénaline n'a pas la même action qu'elle agisse sur un coeur isolé ou sur un coeur in situ, et selon que le coeur bat ou est arrêté.

SMITH (89) travaille sur des segments coronaires de 2 cm, il enregistre par pléthysmographie les variations de volume correspondant à différentes pressions. Celui-ci pense que l'action de l'adrénaline dépend du tonus de départ, si les coronaires sont en vaso-constriction initiale l'adrénaline engendre alors une vaso-dilatation, au contraire si les coronaires sont en vaso-constriction, au départ l'adrénaline est vaso-dilatatrice (idée déjà exposée par DALE et RICHARDS (35). ZUBERBUHLER et BOHR (101) montrent sur une coronaire isolée de chien perfusée à débit constant que l'adrénaline entraîne une vaso-dilatation due à une diminution de la pression. LINDNER et KATZ (60) obtiennent des résultats identiques. Un grand nombre d'expériences très intéressantes mériteraient d'être citées mais nous avons choisi pour comparer nos résultats, les

travaux utilisant des techniques se rapprochant le plus de la nôtre. Parmi tous ces résultats variés quelques points paraissent plus intéressants.

Avec GREEN et KEPCHAR (46) nous pouvons admettre que des battements cardiaques jouent un rôle très important sur l'activité vaso-motrice de l'adrénaline.

Si le coeur est arrêté, l'adrénaline se révèle vaso-constrictrice, au contraire sur le coeur battant, celle-ci est vaso-dilatatrice. De plus la dose d'adrénaline pourrait déterminer des réactions différentes de cette hormone vaso-active. Selon les espèces animales, l'adrénaline peut également avoir une activité différente.

Là encore, l'étude de GLOMSTEIN et collaborateurs (45) est intéressante bien qu'elle n'ait été faite que sur peu de coeurs isolés arrêtés. Il s'avère alors que si les coeurs arrêtés sont traités dans un premier temps par du propranolol, l'adrénaline entraîne alors une vaso-contriction plus marquée que lors de l'injection d'adrénaline seule. Les travaux de BERNE (11) sur l'animal entier, lorsque le coeur bat, montrent que l'activité Béta, bloquée par la néthtalide (pronéthalol) entraîne sur les vaisseaux coronaires une vaso-contriction plus importante que celle due à l'adrénaline seule.

PITT - ELLIOTT et GREEG (76) ont réalisé des travaux intéressants sur l'action des catécholamines chez le chien anesthésié, en pratiquant des injections intracoronariennes d'adrénaline après blocage des Béta récepteurs par injection initiale de propranolol il y a augmentation de la résistance des vaisseaux coronaires ; ces auteurs trouvent un relâchement des coronaires sous l'action de l'adrénaline seule.

Ces auteurs avec BERNE (11) concluent à la présence d'Alpha récepteurs dans les vaisseaux coronaires.

ZUBERBUHLER et BOHR (101) utilisant des morceaux hélicoïdaux de petits et de gros vaisseaux observent qu'après blocage des Béta récepteurs par le propranolol, les préparations des coronaires réagissent par une vaso-constriction plus marquée à l'action de l'adrénaline. De très nombreux auteurs se sont intéressés à la pharmacologie des substances bloquantes des Béta.

Mais la plupart des auteurs ont travaillé sur l'animal entier, sur le coeur battant afin de mettre en évidence l'action directe du propranolol sur le myocarde plutôt que son action directe sur la vaso-motricité coronarienne et ils concluent par la prédominance de Béta récepteurs.

Les auteurs ont cherché à spécifier le rôle que jouent les Alpha récepteurs dans l'action de l'adrénaline sur les vaisseaux coronariens. C'est encore au travail de GLOMSTEIN, HAUGE et collaborateurs (45) que nous nous reportons tout d'abord car ceux-ci observent si l'on injecte de la phentolamine 5 mn avant de l'adrénaline dans les vaisseaux coronaires du coeur arrêté, celle-ci a alors une action vaso-dilatatrice par une augmentation de débit.

ZUBERBUHLER et BOHR (101) utilisant des morceaux hélicoïdaux d'artères coronaires remarquent que les bloquants des Alpha récepteurs entraînent une action vaso-dilatatrice de l'adrénaline avec relaxation des petits et des gros vaisseaux. PITT, ELIOTT et GREEG (76) ont également étudié ce qu'apportaient les bloquants des Alpha à l'action de l'adrénaline ; nous l'avons vu, ils travaillent sur le chien entier, et l'injection intra-coronarienne de bloquants des Alpha récepteurs entraîne une action vaso-dilatatrice de l'adrénaline sur ces vaisseaux.

Tous ces auteurs sont donc d'accord pour affirmer qu'il y a présence simultanée d'Alpha et de Béta ré-

cepteurs au niveau des coronaires.

Les auteurs ont des avis assez partagés quand à l'action de l'acétylcholine sur ces mêmes vaisseaux.

SMITH (89) note une vaso-constriction marquée des vaisseaux coronaires sous l'effet de l'acétylcholine. Celui-ci travaille dans des conditions expérimentales assez proches des nôtres, bien que les vaisseaux coronaires qu'il utilise ne mesurent que quelques centimètres ; le débit imposé est variable et il mesure par pléthysmographie les variations de volumes.

Certains auteurs parlent de vaso-constriction engendrée par de fortes doses d'acétylcholine sur les coronaires de coeur arrêté de chat, et d'une vaso-dilatation due à de faibles doses de celle-ci, par contre, chez le chien on note une vaso-dilatation provoquée par l'acétylcholine (KATZ et collaborateurs 60). On voit donc apparaître des effets variables de l'acétylcholine selon les doses et les espèces. DE CARVALHO (24) note sur le coeur battant isolé de singe une vaso-constriction due à l'acétylcholine injectée directement dans les coronaires.

A partir de cette multitude de résultats différents, il est bien difficile d'avoir une idée exacte de l'action de l'acétylcholine. Quand à nous, nous pensons que la dose d'acétylcholine intervient ainsi que les espèces étudiées ; mais c'est surtout l'action des catécholamines faites auparavant qui peuvent modifier l'action de celle-ci. L'acétylcholine seule sur les coronaires de coeurs de rats arrêtés, serait vaso-dilatatrice du fait de la déplétion du coeur en catécholamines. Par contre après l'adrénaline, l'acétylcholine serait vaso-constrictrice.

- Lit musculaire :

Comme nous l'avons vu, l'action de l'adrénaline sur le lit musculaire se manifeste par une légère vaso-dilatation ce qui peut impliquer une prédominance de récepteurs Béta ou une absence d'Alpha récepteurs.

Si nous bloquons les récepteurs Alpha en utilisant la phentolamine nous observons alors une vaso-dilatation plus importante que celle induite par l'adrénaline seule. D'autre part si nous bloquons les récepteurs Béta avec du propranolol nous mettons alors en évidence une augmentation de la résistance par rapport à celle obtenue pour l'adrénaline seule.

Ces deux expériences suggèrent à la fois des récepteurs Alpha et des récepteurs Béta, avec prédominance de l'effet Béta puisque nous trouvons que, l'adrénaline seule, induit une légère vaso-dilatation.

Deux hypothèses peuvent être alors envisagées :

- soit dans le lit musculaire, il y a prédominance de récepteurs Béta
- soit les récepteurs Béta sont doués dans ce lit vasculaire d'une activité plus grande que celle des Alpha. Il ne nous est pas possible de choisir entre les deux éventualités.

C'est tout d'abord à SCHMIDT et collaborateurs (87) que nous nous référons pour discuter nos résultats parce que ceux-ci utilisent une technique assez proche de la nôtre. Ces auteurs placent un cathéter dans l'artère fémorale et isolent 5 cm de celle-ci ainsi que 5 cm de muscle de la patte du cobaye. Ils perfusent à pression constante et établissent un calcul de résistance à partir de la pression et du débit.

L'adrénaline, perfusée est diluée dans un liquide acide. Ces auteurs trouvent 0,25 mcg d'adrénaline induit une vaso-dilatation très nette ; en injectant simultanément

adrénaline et phentolamine dans la préparation la vasodilatation entraînée par le mélange est accentuée.

Par contre les doses d'adrénaline comprises entre 0,5 à 3 mcg entraîne une vaso-constriction nette, qui diminue régulièrement si la dose d'adrénaline est diminuée progressivement. Si, à cette forte dose d'adrénaline, on ajoute de la phentolamine le mélange engendre une vasodilatation nette : celle-ci est bloquée par l'administration de bloquants des Béta récepteurs.

Ce travail très intéressant tend donc à prouver, la présence de récepteurs Alpha et Béta dans la paroi des vaisseaux du muscle squelettique. Pour ce qui est des doses, nous utilisons l'adrénaline à la concentration de 10 ng ce qui représente une faible dose et la vasodilatation que nous obtenons est tout à fait en accord avec les résultats de SCHMIDT (87).

Dans le remarquable travail de GREEN et KEPCHAR (46), nous trouvons mentionnés les résultats très variés obtenus par les auteurs qui se sont penchés sur la vasomotricité de l'adrénaline, nous voyons combien celle-ci est controversée.

MALMEJAC, RIEU, ROUX, WASSERMANN (68) ont trouvé une action vaso-dilatatrice de l'adrénaline sur les vaisseaux de la patte postérieure de chien en perfusant celle-ci directement dans l'artère fémorale. Cette vasodilatation très nette, est marquée par une augmentation de volume de la patte (au repos) mesurée par pléthysmographie BURN-HUTCHEON (19) FLATOW (40) notent également une vasodilatation des vaisseaux musculaires lors d'une injection intra-artérielle d'adrénaline. RAPELA et collaborateurs (78) trouvent une réponse biphasique à l'action de l'adrénaline marquée par vasodilatation initiale suivie d'une vaso-constriction.

Il semble que la plus grande partie des auteurs

soient d'accord pour dire que l'adrénaline entraîne une vaso-constriction initiale suivie d'une vaso-dilatation secondaire plus marquée. C'est d'ailleurs cette action biphasique qui caractérise habituellement l'action de l'adrénaline sur les vaisseaux musculaires (AHLQUIST 2).

D'autres auteurs signalent qu'il y aurait une différence d'action de l'adrénaline selon les doses injectées. Pour une concentration de l'ordre de 0,1 à 100 ng, l'adrénaline serait vaso-dilatatrice. WHELAN (99), CELANDER (25) enregistrèrent une vaso-dilatation de la patte de chat dénervée provoquée par 70 ng d'adrénaline alors que 130 ng entraînent une vaso-constriction.

Lorsque nous utilisons de faibles doses d'adrénaline, et des perfusions de courte durée (3 mn) nous obtenons une vaso-dilatation assez nette, qui va dans le sens des résultats trouvés par la majorité des auteurs.

Les auteurs qui remarquent une action vaso-constrictrice de l'adrénaline obtiennent avec de la phentolamine l'inversion de cette vaso-constriction marquée par une vaso-dilatation. Ces auteurs concluent donc qu'il y a présence de Béta récepteurs dans les parois des vaisseaux musculaires. Nous pensons également qu'il y a présence de Béta récepteurs puisque l'adrénaline s'est révélée vaso-dilatatrice sur ce territoire vasculaire.

La phentolamine est souvent utilisée afin de démasquer la vaso-dilatation due à l'adrénaline, qui, sans cet artifice est quelquefois difficile à mettre en évidence. D'autres auteurs ont eu recours à des substances bloquantes autres que la phentolamine.

BINET et BURSTEIN, CHATONNET et VIAL (13, 28) notent en utilisant le prosympal une inversion de l'action vaso-constrictrice de l'adrénaline. La dibenziline, la chloropromazine ont également été utilisées par ALLWOOD (3) et WHELAN (99) qui notent une vaso-dilatation marquée avec l'adrénaline même à fortes doses, lorsque ces substances

sont injectées en synergie avec l'adrénaline.

Pour ce qui est des bloquants des Béta récepteurs, la découverte du pronéthanol puis du propranolol a apporté de nombreux éclaircissements sur le mode d'action de l'adrénaline sur les Béta récepteurs des vaisseaux des muscles squelettiques. ROBINSON (83) utilise le pronéthanol et BRICK (15) le propranolol, mais leurs travaux aboutissent à la même conclusion à savoir : une action vasoconstrictrice de l'adrénaline, ces substances suppriment la vaso-dilatation, due à l'adrénaline seule.

L'action de l'adrénaline sur les vaisseaux des muscles résulterait du balancement entre l'action des Alpha et des Béta récepteurs. Puisque l'on note une prédominance des effets Béta. Peut être ceux-ci sont ils mis en jeu plus rapidement que les récepteurs Alpha ce qui expliquerait l'action initiale vaso-dilatatrice de l'adrénaline, puis la vasoconstriction secondaire..

Le travail de BOHR et UCHIDA (12) que nous avons souvent cité a testé l'action de l'angiotensine sur des lambeaux hélicoïdaux de vaisseaux de muscles squelettiques et ils ont trouvé que celle-ci entraînerait une action vasoconstrictrice sur les vaisseaux des muscles lisses ; ceci est en accord avec nos résultats bien que notre technique soit tout à fait différente de celle de BOHR et UCHIDA.

Nous n'avons pas trouvé d'auteurs qui se soient attachés à étudier sur le lit musculaire l'action de la vasopressine et de la kallikréine.

En résumé nous pouvons dire que dans tous les lits vasculaires que nous avons étudiés (lit mésentérique, rénal, coronarien, musculaire) il y a à la fois présence d'Alpha et de Béta récepteurs. Si l'on enregistre des modifications d'action de l'adrénaline sur ces différents territoires vasculaires, cela est dû sans doute à une répartition inégale de ces sortes de récepteurs. Prédominance d'Alpha récepteurs dans le lit rénal et coronarien (sur le coeur en repos) et prédominance de Béta récepteurs sur le lit musculaire et mésentérique.

Une autre hypothèse peut également expliquer ces différences d'actions, peut être y a-t-il mise en jeu plus rapide des récepteurs Béta dans les lits musculaire et mésentérique que des récepteurs Alpha, (ce qui expliquerait la réponse biphasique de ces deux territoires en réponse à l'injection d'adrénaline).

EXPLICATIONS DE NOS RESULTATS
CHEZ LES ANIMAUX HYPERTENDUS ET COMPARAISON
AVEC LES DONNÉES EXPERIMENTALES OBTENUES PAR LES AUTEURS.

- Action des substances sur les différents lits vasculaires.

L'étude des lits vasculaires des rats rendus artificiellement hypertendus nous a beaucoup surpris.

Nous nous attendions à trouver des différences de réactivité des lits vasculaires des rats hypertendus en réponse à l'adrénaline, aux substances bloquantes des Alpha et Béta récepteurs par rapport aux rats normaux, et en fait nous nous sommes trouvés devant le même phénomène pour tous les lits vasculaires.

Les lits vasculaires des rats hypertendus ont perdu toute réactivité. Ils opposent au passage du Tyrode, une résistance beaucoup plus grande que ceux des rats normaux. Seul le lit mésentérique a tendance à se dilater pendant la maladie hypertensive. Nous reparlerons plus loin du lit mésentérique puisque celui-ci réagit d'une façon un peu différente.

Les lits musculaire, coronarien et rénal opposent donc au passage du Tyrode, une résistance très importante, bien supérieure à celle des lits vasculaires des rats normaux.

Les vaisseaux paraissent en vaso-constriction initiale dès le début de l'expérience. Et l'injection des substances vaso-actives n'entraîne pas de réponse vaso-motrice ; les vaisseaux semblent avoir perdu toute élasticité. Ils se comportent comme un véritable cathéter en polyéthylène,

le débit est toujours le même pour une pression donnée, que l'on injecte une substance vaso-constrictrice ou une substance vaso-dilatatrice. Ceci est peut être dû aux lésions et nécroses qui sont apparues en réaction à l'emballage du rein dans de la cellophane. On sait que l'hypertension due à une périnéphrite fait apparaître des structures filamenteuses, conjonctives dans la paroi des vaisseaux, entraînant un épaississement de la lumière ; ces modifications dans les parois vasculaires expliquent que celles-ci aient perdu leur élasticité et soient dans l'impossibilité de se dilater ou de se contracter.

- Réactivité du lit mésentérique

Le lit mésentérique a conservé la possibilité de se contracter ou de se dilater, ceci s'explique par le fait qu'il oppose au départ une résistance assez faible au Tyrode. Les vaisseaux mésentériques des animaux hypertendus opposent même une résistance au Tyrode inférieure à celle des rats normaux. Le fait qu'ils soient en vaso-dilatation initiale peut justifier leur vaso-constriction sous l'action de l'adrénaline et de la phényléphrine.

Cependant du point de vue morphologique les vaisseaux mésentériques sont perturbés par la maladie hypertensive, on trouve dans ce territoire vasculaire des nodules mésentériques.

Mais le lit mésentérique comparé aux lits rénaux, coronariens et musculaires est situé dans un tissu de soutien souple, assez lâche, les nécroses malignes qui se développent sur l'adventice (comme des écailles d'oignon) peuvent "déborder" sur le mésentère sans qu'il y ait compression des tissus de soutien. Par contre les vaisseaux rénaux, musculaires et coronaires inclus dans du tissu de soutien très serré, s'oppose à la prolifération des cellules rondes de la nécrose et celles-ci se développent à l'inté-

rieur de la lumière vasculaire, en réduisant son diamètre ceci explique la résistance élevée opposée par les vaisseaux au passage du liquide de perfusion.

La réactivité des vaisseaux de sujets hypertendus ou d'animaux rendus artificiellement hypertendus, a soulevé de nombreuses controverses. Nous avons trouvé peu d'auteurs ayant étudié l'action pharmacologique de drogues vaso-actives sur les lits vasculaires isolés de ces animaux. HINKE (54) a étudié la réactivité de l'artère caudale du rat rendu artificiellement hypertendu par néphrectomie unilatérale et administration de D C A (traitement de 6 à 13 semaines). Cette artère est placée dans un bain de Krebs à 37°, oxygénée et perfusée par celui-ci. La pression imposée est de l'ordre de 10 à 15 cm de Hg, le débit et de diamètre du vaisseau sont mesurés. HINKE trouve que la noradrénaline et la pitressine entraînent une vaso-constriction et conclut que les animaux hypertendus sont hyper sensibles à l'action pressive de ces drogues. Pour nous il n'en fut rien, excepté pour l'adrénaline qui s'est montrée nettement vaso-constrictrice sur le lit mésentérique.

Nos résultats sont plus proches de ceux de BOHR et coll. qui travaille sur des anneaux de vaisseaux, Celui-ci trouve que les vaisseaux d'animaux hypertendus ne sont pas plus sensibles à l'action de l'adrénaline que ceux des animaux normaux.

TOBIAN (95) a étudié l'action des drogues vaso-actives sur la vascularisation de l'avant bras, et conclut que l'adrénaline serait plus active chez les sujets hypertendus que normaux.

On voit que les résultats sont assez divergents,

cependant tous les auteurs s'accordent pour reconnaître que la paroi des vaisseaux d'animaux hypertendus subit de nombreuses modifications, en particulier un épaissement de la paroi du vaisseau et ceci pourrait être l'explication du manque de réactivité que nous avons trouvé dans les différents lits vasculaires, étudiés dans notre technique.

- Réactivité du lit mésentérique

Le lit mésentérique paraît le moins atteint par les perturbations de ces parois vasculaires, du fait de sa situation dans un tissu de soutien très lâche, ce qui pourrait expliquer qu'il ait conservé partiellement son élasticité.

V

CONCLUSIONS

C O N C L U S I O N

Nous avons appliqué une technique de perfusion de lits vasculaires isolés pour en étudier la vaso-motricité chez le rat normal et hypertendu.

Alors que l'utilisation des organes isolés constitue un matériel traditionnel utilisé en matière de physio-pharmacologie du système nerveux végétatif, la littérature montre la pauvreté relative des études faites sur des lits vasculaires isolés dans l'étude de la vaso-motricité, si l'on exclut les travaux portant sur des bandes de tissu artériel de gros vaisseaux.

La technique que nous avons utilisée consiste à perfuser par du Tyrode oxygéné à pH connu, à température constante, à débit imposé par une pompe à perfusion de précision, différents lits vasculaires isolés, en présence de différentes substances. La pression correspondant au débit imposé est mesurée sur un manomètre à mercure.

D'une part, nous avons étudié le lit coronarien, le lit musculaire strié (la patte antérieure), et d'autre part, le lit rénal et le lit mésentérique. Les principales substances sont ajoutées au liquide de perfusion : elles sont essentiellement de trois types :

- substances sympatho-mimétiques :
 - l'adrénaline
 - l'isoprénaline
 - la phényléphrine
- comme substances Alpha et Béta bloquantes:
 - la phentolamine
 - le propranolol
- des polypeptides vaso-actifs tels que :
 - l'angiotensine
 - la kallikréine
 - la bradykinine

L'étude de la vaso-motricité est faite sur des lits vasculaires isolés d'animaux normaux et d'animaux hypertendus selon la technique de PAGE. Pour quantifier les résultats, nous avons établi, en utilisant les techniques actuelles classiques de l'informatique, une relation débit-pression (logarithme du débit par rapport au logarithme de la pression) pour chaque substance utilisée. Chaque substance est donc caractérisée par la droite de régression la meilleure, passant par les points expérimentaux. Les droites sont comparées entre elles par leur pente. La pente de la droite, pour une substance donnée, est considérée comme proportionnelle à la résistance qu'oppose les parois des vaisseaux au passage de cette substance. Les valeurs des résistances sont sélectionnées par le critère de CHAUVENET. La comparaison des résultats a été réalisée par une méthode statistique de type analyse de la variance (effectuée sur calculatrice programma 101). Nous avons d'autre part procédé à l'étude morphologique des lits vasculaires par injection de plastique dans les vaisseaux, puis digestion des tissus par voie chimique.

Nous avons étudié nos résultats sous trois aspects :

- 1°) l'action des substances
- 2°) les différences qui existent entre les lits vasculaires
- 3°) la mise en évidence d'éventuelles différences entre animaux normaux et hypertendus.

Nous avons rendu compte des diverses notions physiologiques qui permettent de discuter nos résultats et de les mettre en place en fonction des données de la littérature et de mettre en évidence les avantages et les inconvénients de la technique.

Nous testons essentiellement la réactivité de l'artériole. Nous avons rappelé les bases concernant le système nerveux végétatif dont les formations terminales subsistent. Les préparations sont soustraitées aux actions végétatives transmises par voies nerveuses.

Nous avons éliminé par les conditions relatives d'anoxie les formations physiologiques en aval de l'artériole : les capillaires, les cellules parenchymateuses adjacentes.

Nous avons étudié la réponse de l'artériole aux substances neuro-humorales actives, leur type d'action par l'intermédiaire des récepteurs Alpha et Bêta dont nous avons dressé un inventaire. Mais la présence de tel ou tel récepteur au niveau des différents organes étudiés ne présume pas de l'action des substances dans certaines conditions physiologiques puisque à chaque instant la vasomotricité est la résultante d'influx descendants ou de l'action de substances humorales amenées par voie vasculaire et de la réponse de l'artériole et de la micro circulation aux substances apparues localement.

Nous avons insisté sur l'existence d'un tonus vasculaire en l'absence de transmissions nerveuses par le jeu des fibres lisses unitaires, qui possèdent, selon la théorie de BOZLER, une activité spontanée.

Nous avons rappelé ensuite à partir des travaux de BURTON et de PETERSON les notions hémodynamiques qui nous permettent de quantifier nos résultats et d'étudier enfin de compte la résistance opposée par les vaisseaux au passage de telle ou telle substance.

Nous nous sommes efforcés de ne pas faire intervenir de phénomènes dus à l'auto régulation ou à la tachyphylaxie.

Après ces quelques rappels physiologiques, nous avons pu expliciter nos résultats dans nos conditions expérimentales.

L'adrénaline est nettement vaso-constrictrice sur le lit coronarien et sur le lit rénal. Par contre elle se révèle vaso-dilatatrice sur le lit musculaire de la patte. La phényléphrine est très nettement vaso-constrictrice

la phentolamine (bloquant des Alpha récepteurs) ajoutée à l'adrénaline entraîne toujours une action vaso-dilatatrice de celle-ci quel que soit le lit vasculaire considéré.

Par contre l'action du propranolol (bloquant des Béta) ajouté à l'adrénaline est beaucoup moins significative que celle obtenue après blocage des Alpha récepteurs. Cependant la réponse du mélange adrénaline plus propranolol est toujours dans le sens d'une vaso-constriction plus accentuée que celle obtenue pour l'adrénaline seule.

La kallicréine s'est toujours révélée vaso-dilatatrice quels que soient les lits considérés.

La vasopressine, la bradykinine, l'angiotensine peuvent être considérées comme des polypeptides vaso-constricteurs sur tous les lits vasculaires étudiés.

- Le lit coronarien nous apparaît comme ayant la plus grande réactivité. La présence d'Alpha et de Béta récepteurs nous semble évidente puisque d'une part l'adrénaline entraîne une vaso-constriction, accentuée lorsque l'on bloque les Béta récepteurs (par le propranolol). L'addition de phentolamine à l'adrénaline entraîne une vaso-dilatation marquée . L'acétyl-choline est nettement vaso-constrictive sur le lit coronarien.

- Le lit musculaire réagit d'une façon moins évidente lit coronarien. Ici l'adrénaline a une action vaso-dilatatrice accentuée très nettement lorsque l'on ajoute à cette dernière un bloquant des Béta récepteurs à savoir la phentolamine.

Il existerait cependant des Alpha récepteurs, puisque lorsque l'on bloque les Béta récepteurs par du propranolol on décèle une légère vaso-constriction avec le mélange adrénaline plus propranolol.

La vasopressine et l'angiotensine se sont révélées vaso-constrictrices tandis que la kallicréine est nettement vaso-dilatatrice.

- Le lit rénal réagit par une vaso-constriction à l'action de l'adrénaline qui n'est pas accentuée par un bloquant des Béta

récepteurs. Par contre l'addition de phentolamine à l'adrénaline entraîne une vaso-dilatation assez marquée.

La bradykinine et la pitressine sont très nettement vaso-constrictrices sur le lit vasculaire.

La kalléone est vaso-dilatatrice.

Le lit mésentérique réagit faiblement à l'action de l'adrénaline, l'addition de propranolol n'accentue pas cette tendance. Par contre, l'addition de phentolamine (bloquant des Alpha récepteurs), met en évidence une vaso-dilatation marquée lorsqu'elle est ajoutée à l'adrénaline. D'autre part, la réaction due à la phényléphrine, (stimulant spécifique des Alpha récepteurs) se traduit par une vaso-constriction très notoire, prouvant également la présence d'Alpha récepteurs.

En résumé il y a donc dans les quatre lits vasculaires que nous avons étudié à la fois présence d'Alpha et de Béta récepteurs. Mais selon le territoire considéré c'est l'effet d'Alpha ou de Béta qui prédomine.

Chez les animaux opérés selon la technique de PAGE, l'hypertension a été mesurée et corroborée par le rapport du poids du coeur à la surface des animaux. Nous avons disséqué, à l'acide, les moules plastiques endo vasculaires, ce qui permet de déduire les altérations subies par le lit vasculaire. Il est frappant de noter que les lits vasculaires isolés d'animaux hypertendus présentent une absence de réponse à la stimulation de drogues quelles qu'elles soient.

Une exception doit être faite pour le lit mésentérique qui se contracte sous l'action de l'adrénaline et de la phényléphrine. Les résistances qu'opposent les préparations vasculaires isolées au passage du Tyrode sont beaucoup plus élevées chez les animaux hypertendus que chez les animaux normaux. Cette augmentation des résistances chez les animaux hypertendus paraît directement liée au facteur anatomique ; une

exception doit être faite pour le lit mésentérique. Le lit mésentérique est atteint, lui aussi, par la maladie hypertensive, puisqu'il présente des nodosités périvasculaires mais a toutefois conservé la possibilité de se contracter. Il faut remarquer que l'augmentation des parois vasculaires se fait dans des conditions anatomiques (cavité péritonéale) favorables. Les tissus avoisinants sont lâches et ne compriment pas les vaisseaux. A priori, il n'y a donc pas de modifications de la réponse du système vasculaire isolé des animaux hypertendus aux substances utilisées.

Nous avons pensé que la technique de perfusion de lits vasculaires isolés, selon la méthode que nous avons précisée et utilisée, est pleine d'intérêt par sa simplicité ses possibilités de quantification précise, sa sélectivité vis-à-vis des structures interrogées (l'artériole). Elle nous a permis d'établir l'inventaire des Alpha et Béta récepteurs au niveau des lits vasculaires rénal, mésentérique, corona-rien et musculaire chez le rat normal et hypertendu, et de préciser la réactivité de l'artériole à diverses substances aminées et polypeptidiques. Dans les conditions de notre expérimentation cette technique nous a permis de mettre en évidence les modifications tout à fait particulières des lits vasculaires chez des rats hypertendus, selon la méthode de PAGE, par rapport à des animaux normaux.

BIBLIOGRAPHIE

En raison de l'étendue des sujets traités, la bibliographie est limitée aux références indispensables. Nombre de travaux d'une grande valeur n'ont pu y trouver place.

1 - AHLQUIST R.P

A study of the adrenotropic receptors
Am. J. Physiol., 1948, 153, 586

2 - AHLQUIST R.P.; TAYLOR J.P., RAWSON C.W., et SYDOW V.L.,
Comparative effects of epinephrine and levarte-
renol in intact anesthetized dog.
J. Pharmacol., exp. Therap., 1954, 110, 352

3 - ALLWOOD M.J., et GINSBURG J.

The effect of dibenylamine on the vascular response
to sympathomimetic amines in forearm
J. Physiol., GB, 1959, 147, 57

4 - AUWKUT R.,

Action of L - adrenaline, L - arterenol, hydrochloride
and L - Norepinephrine bitartrate monohydrate
on the coronary arteries of isolated and perfused
guinea pig hearts.
Pharmacodyn. and Therap., 1955, 52, 217

5 - BAILLET J.,

Recherches physiologiques et histopathologiques
sur l'artériole chez le rat. Facteurs tensionnel
endocrinien et rénal.
Thèse Sc., Paris, 1956.

6 - BAILLET J., SCHLOTTERER M. et PIDOUX E.,

Etude de la résistance vasculaire du système
coronarien de rat normal par une technique de
perfusion in vitro.
C.R. Soc. Biol., 1967, 161, N°6, 1287

- 7 - BARCROFT H., HENSEL H., et KITCHIN A.M.,
Comparision of plethysmograph and thermo-electric
needle records of calf blood flow during intra-
veinous adrenaline infusion.
J. Physiol. GB, 1955, 127, 78
- 8 - BARCROFT H., et KONZETT H.
On the actions of Noradrenaline, adrenaline and
isopropyl Noradrenaline on the arterial blood
pressure heart rat and muscle blood flow in man.
J. Physiol. GB, 1949, 110, 194
- 9 - BAYLISS W.M.,
On the local reactions of the arterial wall to
changes of internal pressure.
J. Physiol. GB, 1902, 28, 220
- 10 - BERNE R.M.,
Effect of epinephrine and norepinéphrine on
coronary circulation.
Circ. Res., 1958, 6, 644
- 11 - BERNE R.M.,
Regulation of coronary blood flow.
Physiol. Rev., 1964, 44, 1
- 12 - BOHR D., et UCHIDA E.,
Individualities of vascular smooth muscles in
response to angiotensin.
Circ.Res., 1967, 21, sup 1, 135
- 13 - BINET L., et BURSTEIN M.,
Les benzodioxanes et le tonus vasculaire périphé-
rique.
C.R. Soc. Biol., 1949, 143, 9

- 14 - BOZLER E.,
Conduction, automaticity and tonus of visceral
smooth muscle.
Experim. (Basel), 1948, 4 , 213
- 15 - BRICK I., WALTER E., GLOVER M.D., HUTCHISON M.B.,
et RODDIE M.D.,
Effects of propranolol on peripheral vessels
in man.
Am. J. cardiol., 1966, 18, 329
- 16 - BRODIE B.B.,
Recent views on mechanisms for lowering sympa-
thetic tone.
Circul., 1963, 28, 970
- 17 - BRODIE T. G.,
The perfusion of surviving organs
J. Physiol., 1903, 29, 266
- 18 - BÜLBRING E., et BURN J.M.,
Sympathetic vasodilatation in skin and intestine
of dog.
J. Physiol., GB, 1936, 87, 254
- 19 - BURN J.M., et HUTCHEON D. E.,
Action of Noradrenaline.
Brit. J. Pharmacol., 1949, 4 , 373
- 20 - BURTON C.A.
Physical principles of circulatory phenomena, the
physical equilibria of the heart and blood vessels.
Am. Physiol. Soc., Washington DC, 1962, Handbook
of Physiol., Section II, 1, 85

- 21 - BURTON C.A.,
Physical principles of circulatory phenomena,
the physical equilibria of the heart and blood
vessels.
Am. Physiol., Soc., Washington DC, 1962, Handbook
of Physiol., Section II, 1, 104
- 22 - BURTON C.A., et STINSON R.N.,
The measurement of tension in vascular smooth muscle
J. Physiol., 1960, 153, 290
- 23 - CANNON W. B., et ROSENBLUETH A.,
Autonomic neuro-effector systems.
The Mc. Millan Company ed. New York, 1937,
- 24 - DE CARVALHO P.,
Action of adrenaline and of acetylcholine on coronary
arteries of isolated and perfused monkey heart.
Rev. Brasil Biol., 1943, 3, 473
- 25 - CELANDER O.,
Range of control exercised by sympathico-adrenal-
system.
Acta. Physiol. Scand., 1954, 32, sup. 116, 1
- 26 - CHAMPY et GLEY
In Chevillard L.
Contribution à l'étude du phénomène de tachyphylaxie
Therap., 1963, 18, 719

- 27 - CHANUTIN A., et FERRIS E.B.,
Experimental renal insufficiency produced by
partial nephrectomy.
Arch. int. Med., 1932, 49, 767
- 28 - CHATONNET J., et VIAL J.,
Importance des effets vasodilatateurs dans les
variations de la réponse tensionnelle à l'adré-
naline.
J. Physiol., Paris, 1956, 48, 971
- 29 - CHAUVENET
In Documenta Geigy, 43
- 30 - CHEVILLARD L.,
Contribution à l'étude du phénomène de tachy-
phylaxie.
Therap., 1963, 18, 719
- 31 - COUTURIER - TURPIN M.H.,
Données récentes sur l'ultrastructure et l'in-
nervation du muscle lisse gastro-intestinal.
Presse Med., 1968, 76, 319
- 32 - COW D. M.A.,
Some reactions of surviving arteries.
J. Physiol., 1911, 42, 125
- 33 - CRUICKSHANK EWM., et TAKEUCHI K.,
The effect of changes in venous blood pressure
on the rate of flow through and the gaseous
metabolism.
J. Physiol., 1925, 60, 120

- 34 - DALE H.M.,
On some physiological action of ergot.
J. Physiol., 1906, 34, 163
- 35 - DALE H.M., et RICHARDS A.N.,
Vasodilatator action of histamine and some
other substances.
J. Physiol., 1918, 52, 110
- 36 - DAUGHERTY R.M., SCOTT J.B., DABNEY J.M., et HADDY F.J.,
Local effects of O₂ and CO₂ on limb - renal
and coronary vascular resistance
Am. J. Physiol., 1967, 213, 1102
- 37 - DEWEY M.M., et BARR L.,
Intercellular connection between smooth muscle
cells : the nexus.
Sci., 1962, 137, 670
- 38 - FAUCON G., DUCHÊNE - MARULLAZ P., LAVARENNE J., et COLLARD M.,
La musculature vasculaire répond - elle différemment
à l'adrénaline selon son tonus.
J. Physiol., Paris, 1965, 57, 609
- 39 - FAUCON G., DUCHÊNE - MARULLAZ P., SCHAFF G., et LAVARENNE J.,
Modifications circulatoires opposées dans les
membres et les reins sous l'effet des catécholamines.
C.R. Soc. Biol., 1964, 158, 310
- 40 - FLATOW E., et MORIMOTO M.,
Über den gefäßeweiternden Einfluss von kleinen
Adrenalindosen Wasser, hypotonischen Kochsalzlö-
sungen sowie von Blut beim Hunde .
Arch. exper. Path. u. Pharmacol., 1928, 131, 152

- 41 - FOLKOW B.,
Description of the myogenic hypothetities
Circ. Res., 1964, 14-15, sup. 1, 279
- 42 - FOLKOW B., FROST J., et UVNAS B.,
Action of adrenaline, noradrenaline and some
other sympathomimetic vessels of the cat.
Acta. Physiol. Scand., 1948, 15, 412
- 43 - FUNAKI S.O.,
Electrical and mechanical activity of isolated
smooth muscle from the portal vein of the rat.
Symp. electr. Innerv. Blood vessels.
Cambridge, 1966, Bibl. anat., 1966, 8, 5
Basel - New York
- 44 - GASKELL W.H.,
On the vasomotor nerves of striated muscles.
J. Anat., 1877, 11, 720
- 45 - GLOMSTEIN A., HAUGE A., OYE I., et SINCLAIR D.,
Effects of adrenaline on coronary flow in isolated
perfused rat hearts
Acta Physiol., Scand., 1967, 69, 102
- 46 - GREEN M.D., et KEPCHAR J.M.,
Control of peripheral resistance in major systemic
vascular beds.
Physiol. Rev., 1959, 39, 617
- 47 - HAMMOUDA M., et KINOSITA R.,
The coronary circulation in the isolated heart.
Am. J. Physiol., 1926, 61, 615

48 - HANNA C.,

Tachyphylaxis actions of optical isomers of
sympathomimetics amines on rabbit aortic strip.
Arch. int. Pharmacodyn., 1960, 79, 191

49 - HARDAWAY R.M., JAMES P.M., ANDERSON R.W., BREIDENBERG C.E.,
et WEST R.L.,

Intensive study and treatment of shock in man.
J.A.M.A., 1967, 199, 770

50 - HASHIMOTO K.T., SHIGEL S., IMAI Y., SAITO Y., YAGO N.,
UEI I., et CLARK R.E.,

Oxygen consumption and coronary vascular tone
in the isolated fibrillating dog heart.
Am. J. Physiol., 1960, 198, 965

51 - HEWLETH A.W., et VAN ZWALUWENBURG J. G.,

The rate of blood flow in the arm.
Heart, 1909, 1, 187

52 - HILL et HILL

In manual for laboratory work in mammalian
physiology. d'Amour Fe et Blood F.R.

53 - HILTON S.M., et EICHHOLTZ F.,

The influence of chemical factors on coronary
circulation
J. Physiol. GB, 1925, 59, 413

54 - HINKE J.A.M.,

In vitro demonstration of vascular hyper - responsi-
veness in experimental hypertension.
Circ. res., 1965, 17, 359

- 55 - JOHANSSON B., et BOHR D.,
Rythmic activity in smooth muscle from small
subcutaneous arteries.
Am. J. Physiol., 1966, 210, 801
- 56 - JOHANSSON B., JONSSON O., AXELSSON J., et WAHLSTRÖM B.,
Electrical and mechanical characteristics of
vascular smooth muscle response to norepinephrine
and isoproterenol.
Circ. Res., 1967, 21, 620
- 57 - JOHANSSON B., et LJUNG B.,
Spread of excitation in the smooth muscle of the
rat portal vein.
Acta Physiol. Scand., 1967, 70, 312
- 58 - JOHNSON P.C., guest editors.,
Autoregulation of blood flow.
Circ. Res., 1964, 15,sup. 1
- 59 - KATZ L., JOCHIM K., et WEINSTEIN W.,
The distribution of the coronary blood flow.
Am. J. Physiol., 1938, 122, 255
- 60 - KATZ L.N., LINDNER E., WEINSTEIN W., ABRAMSON D.F., et
JOCHIM K.,
Effects of various drugs on the coronary circulation
on the denervated, isolated heart of the dog and
cat.
Arch. int. Pharmacodyn., 1938, 59, 399
- 61 - KLAIRALLAH P.A., PAGE I. H., BUMPUS F.M., et TÜBKER R.K.,
Angiotensin tachyphylaxis and its reversal.
Circ. Res., 1966, 19, 247

- 62 - KNISELY W.H.,
Small blood vessels.
An. interm. med., 1968, 69, 909
- 63 - KRAMER K., QUENSEL W., et SCHÄFER K.E.,
Untersuchungen über den Muskelstoffwechsel
des Warmeblüters ; IV. Mitteilung. Beziehungen
zwischen Säurestoffaufnahme und Milchsäureabgabe
des Muskels während der Tätigkeit.
Pflüg. Arch. ges. Physiol., 1939, 241, 730
- 64 - LABORIT H.,
Etude d'ensemble des mécanismes d'action de
l'adrénaline et des agents dits Alpha et Béta
lytiques sur le système cardio-vasculaire.
Agress. 1967, 8, 487
- 65 - LANGENDORFF
Untersuchungen am überlebenden Säugetierherzen
Arch. f. d. ges. Physiol., 1895, 61, 291
- 66 - LOEWI O.,
In Bovet. D. et Bovenitti F.,
Structure et activité pharmacodynamiques des
médicaments du système nerveux végétatif.
Vol. S, Kurger ed. Bale, New York., 1948
- 67 - MALMEJAC J.,
Les régulations locales .
Ann. Physiol., 1939, 15, 621
- 68 - MALMEJAC J., RIEU M., ROUX A., et WASSERMANN D.,
Effets du propranolol sur l'action vaso-dilatatrice
de l'adrénaline au niveau des vaisseaux des muscles
striés.
C.R. Soc. Biol., 1967, 161, 1233

- 69 - MOSHER P., ROSS J., Mc FATE P.A., et SHAW R.F.
Control of coronary blood flow by an autoregulatory mechanism.
Circ. Res., 1964, 14, 250
- 70 - NAHAS G.,
Equilibre acido-basique et pharmacodynamie.
Presse Med., 1967, 75, N° 28, 1445
- 71 - PAGE J.H.,
Production of persistent arterial hypertension due to renal ischemia.
J. A. M. A., 1939, 113, 2046
- 72 - PAGE J.H.,
A method for producing persistent hypertension
Sc., 1939, 89, 273
- 73 - PEREZ - TOMAYO R., et HERNANDEZ - PEON R.,
Intra renal vascular responses to sympathetic stimulation of adrenalin.
J. Lab., Clin. Med., 1953, 155, 165
- 74 - PETERSON L.M.,
Regulation of blood vessels.
Circul. 1960, 21, 749
- 75 - PFAFF et VEJUX - TYRODE
In Starling et Verney
The secretion of urine as studied on the isolated kidney.
Proc. Roy. Soc. of London, 1925, 97, série B, 321

- 76 - PITT B., ELIOTT E.C., et GREGG D.E.,
Adrenergic receptor activity in the coronary
arteries of the unanesthetized dog.
Cir. Res., 1967, 21, 75
- 77 - PITTS R.F.,
Physiology of the kidney and body fluid p. 137
Year Book Med. pub. incorporated
- 78 - RAPELA C.E., ORDVITZ N.F. et GREEN M.D.,
Vasomotor tone and epinephrine reversal
Physiologist, 1957, 1, 69
- 79 - REIN H.
Thermo - stromuhr. Ein Verfahren zur fortlaufenden
Messung der mittleren absoluten Durchflussmengen
in uneröffneten Gefäßen in situ
- 80 - RHODIN J.A. G.,
Fine structure of vascular walls in mammals, with
special reference to smooth muscle
Phys. Rev., 1962, 42, 48
- 81 - RICHARDS A.N., et DRINKER C.K.,
On apparatus for the perfusion of isolated organs
J. Pharmacol. exp. therap., 1915, 7, 467
- 82 - RICHARDS A.N. et PLANT O.H.,
Urine formation by the perfused kidney, preliminary
experiences on the action of caffeine.
J. Pharmacol. exp. therap., 1915, 7, 485
- 83 - ROBINSON B.F. et LOWE R.D.
Effect of differential adrenergic blockade on the
response of forearm blood flow to infused catecholamines
Clin. Sci., 1964, 26, 81

- 84 - ROGERS L.A., ATKINSON R.A., et LONG. J.P.,
Response of isolated perfused arteries to
catecholamines and nerve stimulation.
Am. J. Physiol., 1965, 209, 376
- 85 - ROSS G.,
Effects of epinephrine and norepinephrine
on the mesenteric circulation of the cat.
Am. J. Physiol., 1967, 212, 1037
- 86 - ROSS J.M., FAIRCHILD H.M., WELDY J., et GUYTON A.C.,
Autoregulation of blood flow by oxygen lack.
Am. J. Physiol., 1962, 202, 21
- 87 - SCHMIDT - WANDERHEYDEN W., et KOEPCHEN H.P.,
Zum Mechanismus der Adrenalindilatation der
Skelettmuskelgefäße
Plüg. Arch., 1967, 298, 1
- 88 - SELKURT E.E.,
The renal circulation .
Am. Physiol., Soc., Washington DC, 1962, Handbook
of Physiol., Section II, 2, 1484
- 89 - SMITH D.J.,
Reactions of the isolated surviving coronary
artery to epinephrine , acetylcholine and istamine
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1950, 73, 449
- 90 - SMITH H.W.,
The physiology of the renal circulation.
Harvey lect., 1939, 40, 166
- 91 - SOBIERANSKI
Proc. Roy. Soc. of London, 1892, 29, 25

- 92 - SOLLMANN T.,
In Starling et Verney
The secretion of urine as studied on the isolated
kidney.
Proc. Roy. Soc, of London, 1925, 97, B, 321
- 93 - STARLING E. H., et VERNEY M. B.,
The secretion of urine as studied on the isolated
kidney.
Proc. Roy. Soc, of London, 1925, 97, B, 321
- 93bis TEXTER EC., CHOU CC., MERRIL SL., LAURETA HC., et FOHLICH ED.,
Direct effects of vasoactive agents on segmental
resistance of the mesenteric and portal circulation.
J. Lab. Clin. Med., 1964, 64, 4
- 94 - THOMAS A.,
La survie des grands foetus de mammifères perfusés
aseptiquement.
J. Physiol. 1948, 40, 233

Les méthodes de perfusion aseptiques prolongées
des gros organes animaux et humains prélevés en
milieu septique.
Bull. Hist. appliq., 1949, 26, 181
- 95 - TOBIAN L., et REDLEAF P. D.,
The question of vascular hyper - responsivness
in hypertension.
Circ. Res., 1958, 6, 185
- 96 - TRENDELENBURG P.,
Determination du tonus d'adrénaline dans le système
normal. modification de son action par injection
intra-veineuse.
Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1910, 63, 165

- 97 - UCHIDA E., BOHR D., et HOOBLER S.,
A method for studying isolated resistance vessels
from rabbit mesentery and brain and their
responses to drugs.
Circ. Res., 1967, 21, 525
- 98 - WEGRIA R.,
Pharmacology of the coronary circulation.
Pharmacol. Rev., 1951, 3, 197
- 99 - WHELAN R. F.,
Vasodilatation in human skeletal muscle during
adrenaline infusions.
J. Physiol., 1952, 118, 575
- 100 - WIGGERS H.,
The innervation of the coronary vessels.
Am. J. Physiol., 1909, 24, 391
- 101 - ZUBERBUHLER R.C., et BOHR F. D.,
Responses of coronary smooth muscle to catecholamines
Circ. Res., 1965, 16, 431
- 102 - ZWEIFACH B. W.,
General principles governing the behavior of
the micro circulation.
Am. J. Med., 1957, 22, 684

S U M M A I R E

-I- INTRODUCTION

a) Introduction p.....	1
b) Historique p	4

1) Des organes isolés pour l'étude pharmacologique du système nerveux végétatif p	4
2) Des techniques d'étude de la vasomotricité p..	5

Place de la technique des organes isolés à l'étude de la vasomotricité p	7
---	---

- dans le lit vasculaire coronaire p.....	7
- dans le lit vasculaire rénal p	8
- dans le lit vasculaire musculaire p	9
- dans le lit vasculaire mésentérique p..	10

3) Rappels physiologiques p	12
-----------------------------------	----

(1) Mise en place de l'artériole et de la boucle capillaire p	13
--	----

(2) Le Système Nerveux végétatif p	15
--	----

- Notion de transmission humorale p.	17
- Le relai ganglionnaire p	17
- Complexité des actions pharmaco- dynamiques p	18
- action de l'acétylcholine p..	18
- action de l'adrénaline :	
hypothèse de Cannon p .	19
hypothèse de Dale p .	19
hypothèse d'Alhquist p.	20
-Rappels Neuro-physiologiques p.	21

La conduction p	21
La fente synaptique p	22
- le transducteur neurochimique p	23
(3) Physiologie du système effecteur terminal p.	25
- Notions actuelles concernant :	
le muscle lisse vasculaire p	26
les muscles multi-unitaires, les muscles unitaires p	27
- Moyens d'étude de la vasomotricité p	30
- approximation théorique p	30
- relation tension rayon p	32
- relation tension active p	34
- relation volume pression p	36
- relation débit pression p	37
- Techniques utilisées pour l'étude de la vasomotricité in vitro p	40
(4) Rôle du tissu adjacent, notion de micro- circulation p	42
(5) Autorégulation et tachyphylaxie p	46-49
(6) L'hypertension p	50

-II- MATÉRIEL ET TECHNIQUE

A) DESCRIPTION

1) L'appareillage p	51
2) Préparation des lits vasculaires p	
a) du lit coronarien p	52
b) du lit musculaire p	53
c) du lit rénal p	53
d) du lit mésentérique p	54

3) Préparation du liquide de perfusion p	54
- le pH p	55
- la température p	55
- l'oxygénation p	56

4) La perfusion :

- la durée p	56
- le débit p	56
- les substances pharmacologiques étudiées p	57

B) LES ANIMAUX HYPERTENDUS

1) La préparation p	59
résultats	
2) Contrôle de l'hypertension p	60
contrôle physiologique	
contrôle par corrélation anatomique	
3) Etude morphologique des différents lits vasculaires étudiés p	61
technique de l'injection de plastique	
sa conservation	
photos	

C) PARAMETRES ETUDIES

1) Etude de la relation débit-pression p	65
exemple	
2) Droites de régression pour chaque substances étudiées p	66
exemple	

-III- RESULTATS EXPERIMENTAUX

1) Présentation p	71
-------------------------	----

- Action des substances pharmacologiques étudiées
- Réactivité des résultats chez les animaux normaux et hypertendus

2) Justification de l'étude statistique p	71
3) Elimination des valeurs aberrantes p	72

Critère de Chauvenet
exemple

3bis) Tableau des résistances dans le lit mésentérique	
Tableau des résistances dans le lit rénal p	72bis
Tableau des résistances dans le lit coronarien	
Tableau des résistances dans le lit musculaire	

4) Analyse statistique des résultats

Test de F p	74
Exemple de l'action de l'adrénaline sur le lit coronarien p	75

4bis) Tableaux récapitulatifs concernant l'action des substances.

sur les lits :

- mésentériques p	76
- rénaux p	76
- coronariens p	
- musculaire	

5) Commentaire des résultats

a) sur les lits vasculaires

- mésentériques
- rénaux
- coronariens
- musculaires

b) action des substances p	77
----------------------------------	----

- l'adrénaline
- les bloquants des Alpha récepteurs
- les bloquants des Bêta récepteurs
- substances à action spécifique
- substances dites à action directe

c) sur les animaux hypertendus p 80

-IV- DISCUSSION GENERALE

A) LIMITES, AVANTAGES ET INCONVENIENTS DE LA
TECHNIQUE p..... 83

B) EXPLICATION DE NOS RESULTATS CHEZ LES ANIMAUX
NORMAUX p 88

ET COMPARAISON AVEC LES DONNEES EXPERIMENTALES
OBTENUES PAR LES AUTEURS.

- dans le lit vasculaire mésentérique p.... 88
- dans le lit vasculaire rénal p 92
- dans le lit vasculaire coronarien p 95
- dans le lit vasculaire musculaire p..... 102

C) EXPLICATION DE NOS RESULTATS CHEZ LES ANIMAUX
HYPERTENDUS ET COMPARAISON AVEC LES DONNEES
EXPERIMENTALES OBTENUES PAR LES AUTEURS p 107

- action des substances sur les différents
lits musculaires
- réactivité du lit mésentérique p 108

-V- CONCLUSION p 111

